

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190677 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.25

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.03.13

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ 7-БЕНЗИЛ-10-(2-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-2,6,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРОИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДО[4,3-d]ПИРИМИДИН-5(3H)-ОНА

(31) 61/779,828; 61/904,718

(32) 2013.03.13; 2013.11.15

(33) US

(62) 201591715; 2014.03.13

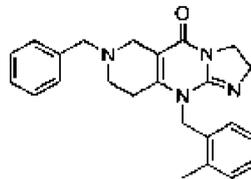
(71) Заявитель:
ОНКОСЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Потторф Ричард С., Наллаганчу
Бхаскара Рао, Олсон Гэри Л.,
Стогниев Мартин, Аллен Джошуа Е.
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится, по меньшей мере, отчасти к способу лечения. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, первого терапевтического агента, включающего соединение (1)



или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со вторым терапевтическим агентом, где первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно.

A1

202190677

202190677

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ 7-БЕНЗИЛ-10-(2-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-2,6,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРОИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИДО[4,3-Д]ПИРИМИДИН-5(3Н)-ОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0002] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительных заявок на патент США №61/779828, поданной 13 марта 2013 года, в настоящее время находящейся на стадии рассмотрения; и 61/904718, поданной 15 ноября 2013 года, в настоящее время находящейся на стадии рассмотрения, содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

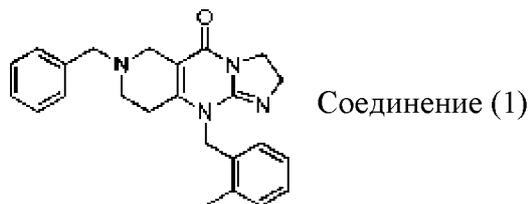
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL, Apo2L) представляет собой эндогенный белок, который селективно индуцирует апоптоз в раковых клетках. TRAIL является высокоактивным инициатором апоптоза, опосредованного проапоптотическим рецептором смерти 4 (DR4; TRAIL-R1) и рецептором смерти 5 (DR5; TRAIL-R2), расположенными на поверхности клетки, в широком диапазоне раковых клеточных линий человека, запуская внешний или внутренний пути апоптоза. TRAIL непосредственно участвует в подавлении опухоли в механизмах иммунологического надзора, но механизм его противоопухолевого действия утрачивается при прогрессировании заболевания. Способность TRAIL селективно инициировать апоптоз в раковых клетках явилась объектом ряда клинических испытаний, проводившихся на момент подачи заявки, в которых исследовали введение рекомбинантного TRAIL и «долгоживущих» антител-агонистов TRAIL, направленно действующих на любой из двух проапоптотических рецепторов смерти.

[0004] Несмотря на свою высокую активность, рекомбинантный TRAIL обладает свойствами, ограничивающими эффективность, такими как короткий период полувыведения из сыворотки, низкая стабильность, дороговизна и сложность доставки. Доставка рекомбинантного TRAIL или антител-агонистов TRAIL в мозг ограничена неспособностью рекомбинантного TRAIL и антител-агонистов TRAIL проникать через гематоэнцефалический барьер. Соответственно, сохраняется необходимость в композициях и способах против рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно-соли. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой ди-соли. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (1) в виде фармацевтически приемлемой соли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумарата, сульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой соли, выбранной из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата, глюкуроната, аскорбата и малеата. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой соли, выбранной из группы, состоящей из соли аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или других противоионов, таких как метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) в виде дигидрохлоридной соли или дигидробромидной соли.

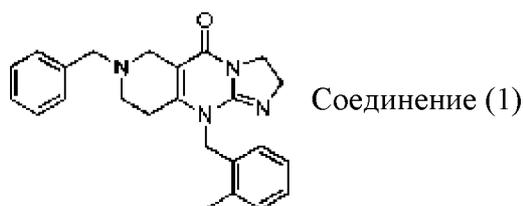
[0006] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0007] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит второй терапевтический агент. В одном из указанных вариантов реализации второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент. В одном из вариантов реализации противораковый агент представляет собой ингибитор митоза. В одном из вариантов реализации противораковый агент выбран из

группы, состоящей из: паклитаксела, доцетаксела и их комбинации. В альтернативном варианте реализации второй терапевтический агент представляет собой антиангиогенный агент. В одном из вариантов реализации антиангиогенный агент представляет собой бевацизумаб. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент вводят в качестве элемента комбинированной терапии для лечения пациента. В одном из вариантов реализации подробное описание комбинированной терапии включено в инструкцию по применению соединения (1).

[0008] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения.

[0009] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения (1):



или его фармацевтически приемлемой соли.

[0010] В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

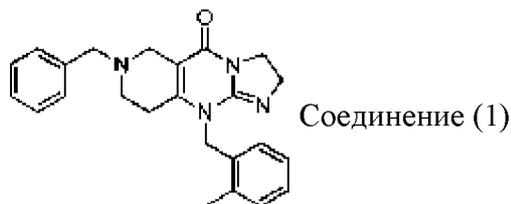
[0011] В некоторых вариантах реализации способ лечения включает введение дополнительного терапевтического агента. В одном из вариантов реализации дополнительный терапевтический агент включает противораковый агент. В одном из вариантов реализации дополнительный противораковый агент включает антимитотический агент. В одном из вариантов реализации дополнительный противораковый агент содержит паклитаксел, доцетаксел, бевацизумаб или любые их комбинации.

[0012] В одном из вариантов реализации способ лечения дополнительно включает исследование лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с фактором некроза опухоли (ФНО), в образце, полученном у субъекта, подвергающегося лечению. В одном из вариантов реализации ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд исследуют в образце крови, полученном у субъекта.

[0013] В одном из вариантов реализации способа лечения согласно настоящему изобретению субъект, подвергающийся лечению, имеет или подвержен риску возникновения рака. В одном из вариантов реализации раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака груди, мультиформной глиобластомы, лимфомы из клеток мантии и колоректального рака.

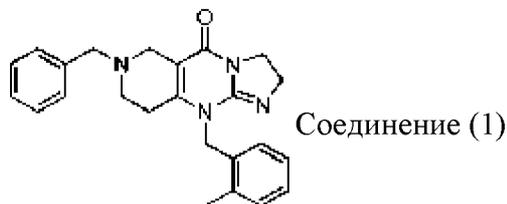
[0014] В одном из вариантов реализации способа лечения согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят при помощи перорального способа введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят при помощи способа введения, выбранного из группы, состоящей из: ректального, назального, внутрилегочного, эпидурального, внутриглазного, внутриушного, внутриартериального, внутрисердечного, интрацеребровентрикулярного, внутрикожного, внутривенного, внутримышечного, интраперитонеального, внутрикостного, интратекального, внутрипузырного, подкожного, местного, чрескожного, чресслизистого, подъязычного, трансбуккального, внутривагинального и ингаляционного способов введения.

[0015] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, имеющего или подверженного риску возникновения рака мозга, включающий: введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения (1):



или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации способ лечения субъекта, имеющего или подверженного риску возникновения рака мозга, включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

[0016] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения (1):

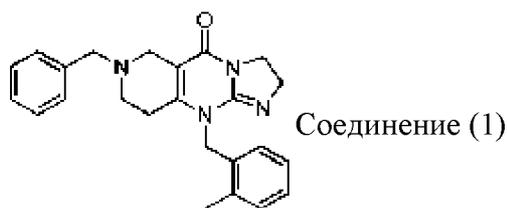


или его фармацевтически приемлемой соли; и фармацевтически приемлемый носитель.

[0017] Приведенное выше краткое описание, а также последующее подробное описание вариантов реализации композиций и способов лечения будут более понятными после изучения совместно с прилагаемой формулой изобретения. Следует понимать, тем не менее, что изобретение не ограничено точными конфигурациями и средствами, описанными в настоящей заявке.

[0018] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента, содержащего следующее соединение (1), и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль;

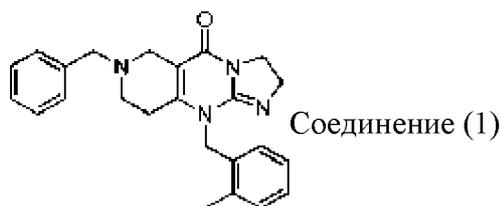
(ii) ожидание в течение предварительно определенного времени ожидания после введения первого терапевтического агента субъекту; и

(iii) введение второго терапевтического агента субъекту, где предварительно определенное время ожидания выбрано таким образом, чтобы достигать отсроченное терапевтическое действие первого агента и при этом не допускать повышение риска или

понижать риск возможного объединенного токсического действия первого и второго терапевтических агентов.

[0019] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение **(1)**:



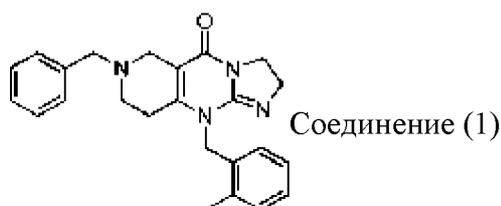
или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) отслеживание уровня соединения **(1)** или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от содержания первого терапевтического агента у субъекта.

[0020] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение **(1)**:



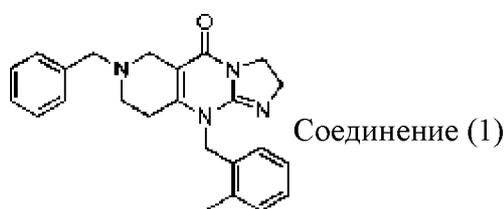
или его фармацевтически приемлемую соль; и

(iii) введение второго терапевтического агента в соответствии с ожидаемым периодом полувыведения типового соединения **(1)** у субъекта, подвергающегося лечению,

составляющим от примерно 3 часов до примерно 8 часов. В некоторых вариантах реализации ожидаемый период полувыведения типового соединения (1) у субъекта, подвергающегося лечению, составляет от примерно 3 часов до примерно 24 часов

[0021] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль; и

(iii) введение второго терапевтического агента, если нежелательные явления, вызванные первым терапевтическим агентом, прекратились или начали ослабевать. В некоторых вариантах реализации нежелательные явления, вызванные первым терапевтическим агентом, связаны с содержанием первого терапевтического агента или его метаболитов в крови субъекта, подвергающегося лечению.

[0022] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен набор для отслеживания уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у индивидуума, подвергающегося лечению с применением соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита, путем определения профиля фармакокинетики, содержащий совокупность устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения, способных осуществлять количественную оценку уровня лекарственного средства по меньшей мере в двух образцах, или матриц, подходящих для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки в лаборатории. В некоторых вариантах реализации набор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит инструкции по отбору и/или хранению по меньшей мере двух образцов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0023] Приведенное выше краткое описание, а также последующее подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения будут более понятны после изучения совместно с прилагаемыми чертежами, описывающими типовой вариант реализации. Следует понимать, тем не менее, что изобретение не ограничено точными приведенными конфигурациями и средствами.

[0024] Чертежи:

[0025] На фигуре 1 проиллюстрировано отношение доза-ответ, определенное по действию различных концентраций типового соединения согласно настоящему изобретению, соединения (1), на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток; и

[0026] На фигуре 2 проиллюстрированы результаты исследования жизнеспособности фибробластов легкого эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки типовым соединением согласно настоящему изобретению, соединением (1).

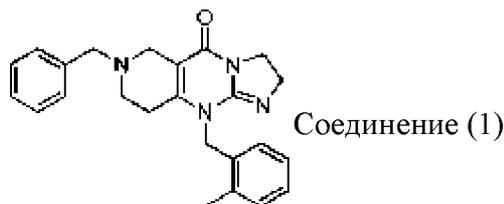
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0027] Предполагается, что научные и технические термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, общепринятые специалистами в данной области техники. Определение и контекстное использование указанных терминов приведено и проиллюстрировано в различных справочных материалах, включая J. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al, *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002; 185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology*, ISBN: 9780470151808, а также в опубликованной заявке на патент США №20120276088. Содержание каждого из указанных справочных материалов включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

[0028] Предполагается, что формы единственного числа, не являются ограничивающими, и включают ссылки на множество объектов, если явным образом не утверждается или в контексте явным образом не указано иное.

I. КОМПОЗИЦИИ

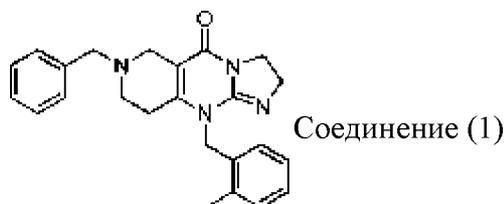
[0029] Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую моно-соль. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую ди-соль. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую моно- или поли-соль (например, ди-соль или три-соль, при этом подразумевается, что в настоящем описании ди-соль охватывает поли-соль или три-соль), выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксидов, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумарата, сульфоната, метилсульфоната, формиата и карбоксилата. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата и малеата. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из солей аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или противоионов, таких как метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1), его гидрохлоридную ди-соль (например, дигидрохлоридную соль) или гидробромидную ди-соль (например, дигидробромидную соль).

[0030] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ди-соль (например, дигидрохлоридную соль) соединения (1).

[0031] Соли (например, ди-соли или три-соли) соединения (1) можно получать из соединения (1):



, которое можно получать из коммерческих источников или синтезировать при помощи стандартных способов химического синтеза, известных специалистам в данной области техники.

[0032] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, те, что приведены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Edition, под редакцией Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; и в более ранних изданиях.

[0033] Типовые фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения хорошо известны в данной области техники и, например, подробно описаны в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, под редакцией Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; и в L. V. Allen, Jr. et al, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, в частности в главе 89; и J. G. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

[0034] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предназначена для внутривенного введения. В одном из вариантов реализации внутривенный состав содержит соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль соединения (1) в виде раствора в растворителе. В одном из вариантов реализации растворитель содержит воду. В одном из указанных

вариантов реализации внутривенный состав содержит соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль соединения (1) в виде раствора в воде с концентрацией 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в более высокой или низкой концентрации. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 5 мг/мл до примерно 100 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 50 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает от примерно 0,5% до примерно 10% соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает более чем примерно 5% соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0035] В некоторых вариантах реализации внутривенный состав имеет рН примерно 3. В одном из вариантов реализации рН внутривенного состава доводят до рН 3 при помощи фосфатного буфера. В некоторых вариантах реализации внутривенный состав включает декстрозу или хлорид натрия. В одном из вариантов реализации внутривенный состав, включающий соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл и имеющий рН 3, образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл и имеет рН<5 и образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более антиоксидантов. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает смесь моно- и ди-гидрохлоридных солей соединения (1). В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в виде 1% раствора, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав представляет собой раствор с рН примерно 3,3. В одном из вариантов реализации рН составляет менее 4,0.

[0036] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит примерно 0,1-99% соли соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из указанных вариантов реализации

фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает масло. В одном из вариантов реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает стерильную воду. В одном из вариантов реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает водный носитель.

[0037] В некоторых вариантах реализации внутривенный состав включает декстрозу и/или натрий.

[0038] В одном из вариантов реализации внутривенный состав содержит соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в виде раствора в воде с концентрацией 25 мг/мл. В одном из указанных вариантов реализации рН внутривенного состава доводят до рН 3 при помощи фосфатного буфера. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав включает декстрозу или хлорид натрия. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав включает дигидрохлоридную соль соединения (1) в более высокой, незначительно более высокой или более низкой концентрации. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав, включающий соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 5 мг/мл и имеющий рН 3, образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 5 мг/мл и имеет рН < 5 и образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) и один или более антиоксидантов. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает смесь моно- и ди-гидрохлоридных солей соединения (1). В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в виде 1% раствора, содержащего соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 10 мг/мл. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав представляет собой раствор с рН примерно 3,3. В одном из вариантов реализации рН составляет менее 4,0.

[0039] В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает от примерно 0,5% до примерно 10% (или от примерно 5 мг/мл до примерно 100 мг/мл) соединения (1)

или ди-соли соединения (1). В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает более чем примерно 5% (или примерно 50 мг/мл) ди-соли соединения (1).

[0040] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит примерно 0,1-99% соли соединения (1); и фармацевтически приемлемый носитель, например, масло или стерильную воду или другие водные носители. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит моно- или ди-соль соединения (1) в концентрации в диапазоне от примерно 5% до примерно 50% в случае пероральных лекарственных форм.

[0041] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают: производные аскорбиновой кислоты, такие как аскорбиновая кислота, эриторбовая кислота, аскорбат натрия, производные тиолов, такие как тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистин, дитиоэритреитол, дитиотреитол, глутатион, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), соли серосодержащих кислот, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, аддукт ацетона и бисульфита натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, формальдегид-сульфоксилат натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогваяретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, используемые в водных составах, как правило, включают: сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегид-сульфоксилат натрия и аскорбиновую кислоту и их комбинации, тогда как антиоксиданты, используемые в растворах на основе масла, органических растворителей, включают бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА) и пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах реализации антиоксидант может представлять собой любые одно или более веществ, выбранных из флаваноида, изофлавонона, монотиоглицерина, L-цистеина, тиогликолевой кислоты, α -токоферола, β -пальмитата аскорбиновой кислоты, дигидролипоевой кислоты, бутилированного гидрокситолуола (БГТ), бутилированного гидроксианизола (БГА), витамина E, пропилгаллата, β -каротина, аскорбиновой кислоты. Антиоксиданты, как правило, можно применять в количестве от примерно 0,1% до 1,0% по массе, чаще примерно 0,2%.

[0042] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один другой терапевтический агент. В одном из указанных вариантов реализации по меньшей

мере один другой терапевтический агент выбран из группы, состоящей из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов РФЛГ, ингибиторов факторов роста, антител к факторам роста, антител к рецепторам факторов роста, ингибиторов тирозинкиназ; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP; ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназ, ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, ингибиторов ВТК, ингибиторов CRM1 (например, KPT185), модуляторов P53 (например, Nutlins), антиангиогенных агентов (например, акситиниб, афлиберцепт, сорафениб и регорафениб), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месна, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, ЗСПА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, алвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ 10992, АВХ-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, ВUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, СКD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастина А4, ингибиторов СOT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Theга, СMT-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител СTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорибуцина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксорибуцина,

деоксирубицина, деоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксеместана, эксисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритумомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, тексафирина лютеция, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримаастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexavar, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина,

периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола О, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), регорафениба, ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881 А, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостина, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалина, талапорфина, Tarceva, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, теарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, транс-ретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелимуумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

[0043] В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более аналогов гормонов и/или антигормонов, выбранных из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестрола ацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастериды, бусерелина ацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медрокси-прогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более агонистов и/или антагонистов РФЛГ, выбранных из группы, состоящей из гозерелина ацетата, леупролида ацетата,

трипторелина памоата и их комбинаций, где антагонисты РФЛГ выбраны из группы, состоящей из дегареликса, цетрореликса, абареликса, озареликса и комбинаций с дегареликсом. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов факторов роста, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), фактора роста эпидермиса человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов фактора роста эпидермиса человека, выбранного из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназ, выбранных из группы, состоящей из цетуксимаба, гефинитиба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов ароматазы, выбранных из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола, лиарозола, ворозола, эксеместана, атаместана и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, представляющих собой антифолаты, выбранных из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, представляющих собой аналоги пиримидина, выбранных из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, представляющих собой аналоги пурина и/или аденозина, выбранных из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более противоопухолевых антибиотиков, выбранных из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит одно или более производных платины, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более

алкилирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из экстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевин и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит нитрозомочевины, выбранные из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит антимитотические агенты, выбранные из группы, состоящей из алкалоидов винка и таксанов. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более таксанов, выбранных из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более алкалоидов винка, выбранных из группы, состоящей из винбластина, виндесина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов топоизомеразы, представляющих собой эпиподофиллотоксины. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более эпиподофиллотоксинов, выбранных из группы, состоящей из этопозида и этопозоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов серин/треонин киназ, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTOR/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurora и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназ, представляющих собой ингибиторы PTK2/FAK. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов белок-белковых взаимодействий, выбранных из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более аналогов рапамицина, выбранных из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба,

прокарбазина, левамизола, месна, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, 3СРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, алвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ10992, АВХ-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства СА-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, СКD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретагастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител СТLА-4, СР-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксорубицина, деоксирубицина, деоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксеместана, эксисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT

иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритумомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавона, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, тексафирина лютеция, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexavar, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостина,

сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, Tarceva, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, теарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, транс-ретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

[0044] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит противораковый агент, включающий ингибитор митоза. В одном из вариантов реализации ингибитор митоза включает таксан. В одном из вариантов реализации ингибитор митоза включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела и доцетаксела.

[0045] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один противораковый агент, где противораковый агент включает без ограничений один или более агентов, выбранных из ацивицина, акларубицина, акодازола, акронина, адозелесина, алдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепе, азотомицина, батимастата, бензодепа, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелесина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карзелесина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, дезагуанина, дезагуанина мезилата, диазиковона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолона, дуазомицина, эдатрексата, эфломитина, эльзамитруцина, энлоплатина, энпромата,

эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эсорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозола, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, флуорцитабина, фосхидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, илмофозина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозолола, леупролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лосоксантрона, масопрокола, маитанзина, мехлорэтамина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредеп, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомальцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, пепломицина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфозата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, талисомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозида, тероксирона, тестолактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепа, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолона, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредеп, вапреотида, вертепорфина, винбластина, винкристина сульфата, виндесина, винэпидина, винглицината, винлейросина, винорелбина, винросидина, винзолидина, ворозолола, зениплатина, зиностатины, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

[0046] Примеры подходящих противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, те, что описаны в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., под редакцией Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

[0047] В некоторых типовых вариантах реализации фармацевтическая композиция включает соль (например, моно- или ди-соль) соединения (1) и по меньшей мере один другой терапевтический агент, где по меньшей мере один другой терапевтический агент содержит антиангиогенный агент. В одном из указанных вариантов реализации антиангиогенный агент представляет собой бевацизумаб. В одном из вариантов реализации антиангиогенный агент выбран из группы, состоящей из афлиберцепта,

акситиниба, ангиостатина, эндостатина, фрагмента пролактина массой 16 кДа, ламининовых пептидов, фибронектиновых пептидов, тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP 1, 2, 3, 4), активатора пламиногена, ингибиторов (PAI-1, -2), фактора некроза опухоли α (в высоких дозах, *in vitro*), TGF- β 1, интерферонов (IFN- α , - β , - γ), хемокинов ELR-CXC; IL-12; SDF-1; MIG; фактора тромбоцитов 4 (PF-4); IP-10, тромбоспондина (TSP), SPARC, 2-метоксиэстрадиола, пролиферин-связанного белка, сурамина, сорафениба, регорафениба, талидомида, кортизона, линомида, фумагиллина (AGM-1470; TNP-470), тамоксифена, ретиноидов, CM101, дексаметазона, фактора ингибирования лейкоза (LIF), ингибитора hedgehog и их комбинаций.

[0048] Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению может включать первый и второй терапевтический агенты в любых желаемых пропорциях при условии, если обеспечено синергическое или совместное действие. Синергическая фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:9 до примерно 9:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:8 до примерно 8:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:7 до примерно 7:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:6 до примерно 6:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:5 до примерно 5:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:4 до примерно 4:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:3 до примерно 3:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:2 до примерно 2:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении примерно 1:1.

[0049] В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из аллопуринола, триоксида мышьяка, азациитидина, бортезомиба, бевацизумаба, капецитабина, карбоплатина, целекоксиба, хлорамбуцила,

клофарабина, цитарабина, дикарбазина, даунорубицина HCl, доцетаксела, доксорубицина HCl, флоксуридина, гемцитабина HCl, гидроксимочевины, ифосфамида, иматиниба мезилата, иксабепилона, леналидомида, мегестрола ацетата, метотрексата, митотана, митоксантрона HCl, оксалиплатина, паклитаксела, пралатрексата, ромидепсина, сорафениба, стрептозоцина, тамоксифена цитрата, топотекана HCl, третиноина, вандетаниба, висмодегиба, вориностата и их комбинаций.

[0050] В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент содержит многоцелевой ингибитор киназ, представляющий собой небольшую молекулу. В одном из вариантов реализации многоцелевой ингибитор киназ, представляющий собой небольшую молекулу, содержит сорафениб или регорафениб. В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент содержит ингибитор пути Hedgehog. В одном из предпочтительных вариантов реализации ингибитор пути Hedgehog содержит висмодегиб.

[0051] В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент включает члены классов, перечисленных в следующей таблице 1.

[0052] **Таблица 1: Классы лекарственных средств, для которых продемонстрирована синергия**

Классы лекарственных средств	Примеры
Аналоги пурина	Примеры включают, но не ограничиваются ими, аллопуринол, оксипуринол, клофарабин и тисопурин
Аналоги пиримидина	Примеры включают, но не ограничиваются ими, 5-фторурацил, флоксуридин (FUDR), капецитабин, цитарабин, 6-азаурацил (6-AU) и гемцитабин (Gemzar)
Ингибиторы протеасомы	Примеры включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, карфилзомиб, цедираниб, дисульфiram, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспорамид А, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомидин и MG132
Антиангиогенные агенты	Примеры включают, но не ограничиваются ими, бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, ранибизумаб, лапатиниб и вандетаниб
Антинеопластические средства на основе платины	Примеры включают, но не ограничиваются ими, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин и триплатин

Ингибиторы COX-2	Примеры включают, но не ограничиваются ими, целекоксиб, валдекоксиб (Vextra), парекоксиб (Dunastar), лумиракоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб
Азотистые иприты	Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, хлорамбуцил, урамустин, ифосфамид, мелфалан, бендамустин и мустин
Алкилирующие агенты	Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, мехлорэтамин или мустин (NH ₂) (торговая марка Mustardgen), урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и бусульфан
Антрациклины	Примеры включают, но не ограничиваются ими, даунорубицин (дауномицин), даунорубицин (липосомальный), доксорубицин (адриамицин), доксорубицин (липосомальный), эпирубицин, идарубицин, валрубицин и митоксантрон
Таксаны	Примеры включают, но не ограничиваются ими, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер) и паклитаксел, связанный с альбумином (абраксан)
Ингибиторы синтеза нуклеотидов	Примеры включают, но не ограничиваются ими, метотрексат, пралатрексат, гидроксимочевину и 5-фтордезоксифуридин, 3,4-дигидроксибензиламин
Ингибиторы Vcr-abl	Примеры включают, но не ограничиваются ими, иматиниб, нилотиниб, дасатиниб, босутиниб и понатиниб
Другие	Примеры включают, но не ограничиваются ими, триоксид мышьяка, талидомид, ревлимид и митоган
Ингибиторы топоизомеразы	Примеры включают, но не ограничиваются ими, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, доксорубицин, топотекан (гикамтин), иринотекан (CPT-11, камптосар), экзатекан, луртотекан, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 и генистеин
Ингибиторы HDAC	Примеры включают, но не ограничиваются ими, вориностат (SAHA), ромидепсин (истодакс), панобиностат (LBH589), вальпроовую кислоту (в виде вальпроата Mg), белиностат (PXD101), моцетиностат (MGCD0103), абексиностат (PCI-24781), энтиностат (MS-275), SB939, ресминостат (4SC-201), гивиностат, хизиностат (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан, кеветрин и ATRA
Многоцелевые ингибиторы киназ	Примеры включают, но не ограничиваются ими, сорафениб, регорафениб и вандетаниб

Гормональные терапии	Примеры включают, но не ограничиваются ими, тамоксифен, торемифен, аримидекс (анастрозол), аромастин (эксеместан), фемара (летрозол) и фулвестрант (фаслодекс)
Ингибиторы сигнального пути Hedgehog	Примеры включают, но не ограничиваются ими, висмодегиб, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 и TAK-441

[0053] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент включает лекарственные средства, которые направленно действуют на рецепторы лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, инициирующего апоптоз (TRAIL). В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или более рецепторов TRAIL. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает одно или более антител или рекомбинантный TRAIL, которые активируют сигнальный путь посредством DR4 и/или DR5. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает одно или более средств, выбранных из мапатумумаба, лексатумумаба, апомаба, AMG-655, LBY-135 и rhApo2L/TRAIL. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает активный агент, выбранный из группы, состоящей из камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатина, доксорубицина, иринотекана, паклитаксела, цисплатина, бортезомиба, ВН3I-2, ритуксимаба, облучения, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатина, T-101 (производное госсипола), АВТ-263, АВТ-737 и GX-15-070 (обатоклакс), вориностата, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ганитумаба, интерферона-гамма, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Vcl-2 и имитаторов Smac.

II. ДОЗА

[0054] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, где масса в определенных вариантах реализации может быть определена в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 40 мг до примерно 2000 мг, где масса в определенных вариантах реализации может быть определена в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В

одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 2000 мг, где масса в определенных вариантах реализации может быть определена в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 60 мг до примерно 2000 мг, где масса в определенных вариантах реализации может быть определена в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 50 мг до примерно 200 мг, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, от примерно 50 мг до примерно 400 мг, от примерно 50 мг до примерно 500 мг, от примерно 50 мг до примерно 600 мг, от примерно 50 мг до примерно 700 мг, от примерно 50 мг до примерно 800 мг, от примерно 50 мг до примерно 900 мг, от примерно 50 мг до примерно 1000 мг, от примерно 50 мг до примерно 1100 мг, от примерно 50 мг до примерно 1200 мг, от примерно 50 мг до примерно 1300 мг, от примерно 50 мг до примерно 1400 мг, от примерно 50 мг до примерно 1500 мг, от примерно 50 мг до примерно 1600 мг, от примерно 50 мг до примерно 1700 мг, от примерно 50 мг до примерно 1800 мг и от примерно 50 мг до примерно 1900 мг, от 40 до 2000 мг. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 40 мг до примерно 200 мг, от примерно 40 мг до примерно 300 мг, от примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 40 мг до примерно 500 мг, от примерно 40 мг до примерно 600 мг, от примерно 40 мг до примерно 700 мг, от примерно 40 мг до примерно 800 мг, от примерно 40 мг до примерно 900 мг, от примерно 40 мг до примерно 1000 мг, от примерно 40 мг до примерно 1100 мг, от примерно 40 мг до примерно 1200 мг, от примерно 40 мг до примерно 1300 мг, от примерно 40 мг до примерно 1400 мг, от примерно 40 мг до примерно 1500 мг, от примерно 40 мг до примерно 1600 мг, от примерно 40 мг до примерно 1700 мг, от примерно 40 мг до примерно 1800 мг и от примерно 40 мг до примерно 1900 мг, от 40 мг до 2000 мг. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 60 мг до примерно 200 мг, от примерно 60 мг до примерно 300 мг, от примерно 60 мг до примерно

400 мг, от примерно 60 мг до примерно 500 мг, от примерно 60 мг до примерно 600 мг, от примерно 60 мг до примерно 700 мг, от примерно 60 мг до примерно 800 мг, от примерно 60 мг до примерно 900 мг, от примерно 60 мг до примерно 1000 мг, от примерно 60 мг до примерно 1100 мг, от примерно 60 мг до примерно 1200 мг, от примерно 60 мг до примерно 1300 мг, от примерно 60 мг до примерно 1400 мг, от примерно 60 мг до примерно 1500 мг, от примерно 60 мг до примерно 1600 мг, от примерно 60 мг до примерно 1700 мг, от примерно 60 мг до примерно 1800 мг и от примерно 60 мг до примерно 1900 мг, от 60 мг до 2000 мг. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 100 мг до примерно 300 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 700 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 900 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1100 мг, от примерно 100 мг до примерно 1200 мг, от примерно 100 мг до примерно 1300 мг, от примерно 100 мг до примерно 1400 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1600 мг, от примерно 100 мг до примерно 1700 мг, от примерно 100 мг до примерно 1800 мг и от примерно 100 мг до примерно 1900 мг, от 50 мг до 2000 мг и от 40 мг до 200 мг. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 200 мг до примерно 300 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 700 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 до примерно 900 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1100 мг, от примерно 200 мг до примерно 1200 мг, от примерно 200 мг до примерно 1300 мг, от примерно 200 мг до примерно 1400 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1600 мг, от примерно 200 мг до примерно 1700 мг, от примерно 200 мг до примерно 1800 мг и от примерно 200 мг до примерно 1900 мг в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 400 мг до примерно 500 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 400 мг до примерно 700 мг, от

примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 900 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1100 мг, от примерно 400 мг до примерно 1200 мг, от примерно 400 мг до примерно 1300 мг, от примерно 400 мг до примерно 1400 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1600 мг, от примерно 400 мг до примерно 1700 мг, от примерно 400 мг до примерно 1800 мг и от примерно 400 мг до примерно 1900 мг в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 50 мг до примерно 60 мг, от примерно 50 мг до примерно 70 мг, от примерно 50 мг до примерно 80 мг, от примерно 50 мг до примерно 90 мг, от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 60 мг до примерно 70 мг, от примерно 60 мг до примерно 80 мг, от примерно 60 мг до примерно 90 мг, от примерно 60 мг до примерно 100 мг, от примерно 70 мг до примерно 80 мг, от примерно 70 мг до примерно 90 мг, от примерно 70 мг до примерно 100 мг, от примерно 80 мг до примерно 90 мг, от примерно 80 мг до примерно 100 мг и от примерно 90 мг до примерно 100 мг.

[0055] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 1 мг/кг до примерно 40 мг/кг. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 1 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 2 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 3 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 4 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 6 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 7 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 8 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 9 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 11 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 12 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 13 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 14 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 16 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 17 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 18 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 19 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 21 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 22 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 23 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 24 мг/кг до

примерно 20 мг/кг, от примерно 12 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 13 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 14 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 16 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 17 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 18 мг/кг до примерно 20 мг/кг и от примерно 19 мг/кг до примерно 20 мг/кг.

[0058] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 2 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 3 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 4 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 6 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 7 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 8 мг/кг до примерно 10 мг/кг и от примерно 9 мг/кг до примерно 10 мг/кг.

[0059] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 37,5 мг/м² до примерно 1500 мг/м². В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из группы, состоящей из диапазонов от примерно 40 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 45 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 50 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 55 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 60 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 65 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 70 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 75 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 80 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 85 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 90 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 95 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 100 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 105 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 110 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 115 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 120 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 125 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 130 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 135 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 140 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 145 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 150 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 155 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 160 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 165 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 170 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 175 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 180

мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1425 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1430 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1435 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1440 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1445 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1450 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1455 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1460 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1465 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1470 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1475 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1480 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1485 мг/м² до примерно 1500 мг/м², от примерно 1490 мг/м² до примерно 1500 мг/м² и от примерно 1495 мг/м² до примерно 1500 мг/м².

III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

[0060] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в способах согласно настоящему изобретению, можно получать в виде любых лекарственных форм, которые можно вводить пациенту. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид пероральной лекарственной формы или парентеральной лекарственной формы. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации пероральная лекарственная форма разделена на несколько более мелких доз, которые вводят субъекту в течение предварительно определенного периода времени для снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид парентеральной лекарственной формы. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид парентеральной лекарственной формы, где парентеральная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из внутривенной (в.в.), подкожной (п.к.) и внутримышечной (в.м.), ректальной (PR) и чрескожной лекарственных форм. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция находится в составе лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном из вариантов реализации композиция представляет собой пероральную лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблеток, каплетов, капсул, пастилок, сиропов, жидкостей, суспензий и эликсиров. В одном из вариантов реализации композиция имеет вид пероральной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, зерен, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых веществ и полутвердых веществ.

[0061] В некоторых вариантах реализации формы фармацевтических композиций, подходящие для применения в способах согласно настоящему изобретению, включают дерматологические композиции, предназначенные для местного введения на кожу. В некоторых из указанных вариантов реализации дерматологические композиции включают косметически или фармацевтически приемлемую среду. В некоторых вариантах реализации дерматологические композиции для местного введения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых вариантах реализации могут быть необходимыми или желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.д., а следовательно их можно применять.

[0062] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет вид лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с высвобождением, зависящим от ответа.

IV. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0063] Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения многих болезненных состояний, включая рак (например, колоректальный рак, рак мозга и глиобластому). В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как меланома глаза, десмопластическая круглоклеточная опухоль, хондросаркома, заболевания мозговых оболочек, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокортикальная карцинома, раковые заболевания, связанные со СПИД, лимфома, связанная со СПИД, рак анального канала или прямой кишки, рак аппендикса, астроцитомы и атипичная тератоид/рабдоидная опухоль. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как базальноклеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоль мозга, рак груди, опухоли бронхов, лимфома Беркитта и опухоли позвоночника. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как карциноидная опухоль, карцинома с неизвестной первичной локализацией, атипичная тератоид/рабдоидная опухоль центральной нервной

системы, заболевание мозговых оболочек, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и кожная Т-клеточная лимфома. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, опухоли семейства сарком Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, экстрагонадальная герминогенная опухоль, рак внепеченочных желчных протоков и рак глаза. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак желчного пузыря, желудочный рак (рак желудка), карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака области головы и шеи, печеночноклеточного рака (рак печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как саркома Капоши и рак почки (почечноклеточный рак). В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, рак легкого, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитоза кости и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с невыявленной первичной локализацией, множественный эндокринный неопластический синдром, рак полости рта, множественная миелома/новообразования из клеток плазмы, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома и миелопролиферативные нарушения. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака. В одном из вариантов реализации композиции и способы

согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак ротовой полости, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рак яичников, герминогенная опухоль яичников, рак эпителия яичников и пограничная опухоль яичников. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак околоносовых пазух и полости носа, рак параситовидной железы, рак полового члена, рак гортани, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плевро-легочная бластома, рак, связанный с беременностью, и рак груди, первичная лимфома центральной нервной системы и рак простаты. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечноклеточного рака (рака почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей, в которой задействован ген NUT хромосомы 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака простаты с высокой злокачественностью. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака простаты со средней злокачественностью. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака простаты с низкой злокачественностью. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения кастрационно-резистентного рака простаты.

[0064] В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения пролиферативного нарушения кожи. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения пролиферативного нарушения кожи, где пролиферативное нарушение кожи представляет собой псориаз. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей,

плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы с неизвестной первичной локализацией, рака с неизвестной первичной локализацией, редких раковых заболеваний детей, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака мочеиспускательного канала и саркомы матки. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака влагалища и рака наружных женских половых органов. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и женских раковых заболеваний.

[0065] В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичная терапия). В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии второй линии. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии третьей линии. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии спасения. Термин «терапия спасения», используемый в настоящем описании, обозначает терапевтический агент, который можно использовать совместно с любой схемой лечения после того, как первоначальная схема лечения субъекта оказалась неэффективной, или после отсутствия ответа в состоянии субъекта на первоначальное лечение. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве резервной терапии. В одном из вариантов реализации резервной терапии композиции согласно настоящему изобретению применяют в качестве резервного агента, который используют для противодействия эффекту от начального лечения. В одном из вариантов реализации резервной терапии композиции согласно настоящему изобретению применяют в качестве резервного агента, который вводят субъекту, у которого развилась резистентность к стандартному или первоначальному

способу лечения. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве неoadъювантной терапии. В одном из вариантов реализации неoadъювантная терапия включает введение одного или более терапевтических агентов согласно настоящему изобретению субъекту перед проведением основного способа лечения или способа лечения первой линии. В одном из вариантов реализации неoadъювантная терапия приводит к снижению размера или степени тяжести рака, подвергающегося лечению, перед проведением основного способа лечения или способа лечения первой линии у субъекта, подвергающегося лечению. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве вспомогательной терапии. В одном из вариантов реализации вспомогательная терапия включает введение одного или более терапевтических агентов согласно настоящему изобретению субъекту, где один или более терапевтических агентов модифицируют действие других терапевтических агентов, которые уже ввели субъекту или вводят одновременно или будут вводить субъекту впоследствии.

[0066] В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению обладают пониженной вероятностью межлекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах реализации композиций и способов согласно настоящему изобретению соединение (1) и/или его фармацевтически приемлемая соль выводятся из организма пациента до того, как они смогут взаимодействовать с другим фармацевтически активным агентом.

[0067] В некоторых вариантах реализации композиций и способов согласно настоящему изобретению соединение (1) и/или его фармацевтически приемлемая соль обладают тоничностью, которая способствует объединению с другими фармацевтическими агентами.

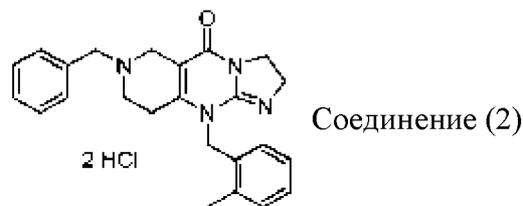
[0068] Применение способов и композиций согласно настоящему изобретению не ограничено какими-либо конкретными видами животных. В одном из вариантов реализации субъект, подвергающийся лечению согласно способам с применением композиций согласно настоящему изобретению, может представлять собой млекопитающее или субъекта, не являющегося млекопитающим. В одном из вариантов реализации субъект-млекопитающее может представлять собой любое млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, человека; примата, отличного от человека; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; домашнее животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза или кролик. В одном из вариантов реализации

субъект, не являющийся млекопитающим, может представлять собой любого субъекта, не являющегося млекопитающим, включая, но не ограничиваясь ими, птиц, таких как утка, гусь, курица или индейка. В одном из вариантов реализации субъекты могут иметь любой пол и любой возраст. Композиции и способы также можно применять для предотвращения рака. Композиции и способы также можно применять для стимуляции иммунной системы.

[0069] В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению имеют отношение доза-ответ в отношении раковых клеток, отличающееся от отношения доза-ответ при использовании тех же композиции и способов в отношении нормальных клеток. На фигуре 1, например, проиллюстрировано отношение доза-ответ типового соединения (1) в отношении пролиферации и гибели нормальных и опухолевых клеток. На фигуре 1 показана жизнеспособность клеток после обработки типовым соединением (1) в указанных концентрациях через 72 часа. Исследуемые опухоли включали клеточную линию рака толстой кишки человека (HCT116), клеточную линию опухоли груди (MSDS_MDA-MB-231), клеточную линию первичной глиобластомы человека (U87). Исследуемые нормальные клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), эмбриональные фибробласты легких человека (MRC-5) и клеточную линию фибробластов легких человека (WI-38). В качестве положительного контроля использовали 1 мкг/кг доксорубина в отношении нормальных фибробластов. Как показано на фигуре 1, жизнеспособность нормальных клеток в исследовании составляла по меньшей мере примерно 75% для концентрации типового соединения (1) примерно 1-5 мг/мл, тогда как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, 50% или менее) для той же концентрации типового соединения (1). Кроме того, при увеличении концентрации типового соединения (1) более чем примерно 5 мг/мл жизнеспособность опухолевых клеток снижалась менее чем до 25%, тогда как жизнеспособность нормальных клеток сохранялась на уровне примерно 75%.

[0070] На фигуре 2 проиллюстрированы результаты исследования жизнеспособности эмбриональных фибробластов легких человека (MRC-5) после 72-часовой обработки типовым соединением (1) (5 мкМ) или ДМСО и период восстановления в полной среде, не содержащей лекарственное средство, после указанной обработки. Моменты времени указаны как время, прошедшее после удаления типового соединения (1) после 72-часовой обработки. Как показано на фигуре 2, восстановление клеток наблюдали при использовании типового соединения (1), но не ДМСО.

[0071] В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака у субъекта. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака у субъекта-человека. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении: (i) первого терапевтического агента, включающего соединение, включая соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, где первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. Второй терапевтический агент может представлять собой любой подходящий терапевтический агент, включая любые фармацевтически активные агенты, раскрытые в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации фармацевтически приемлемая соль соединения (1) включает дигидрохлоридную соль, имеющую структуру соединения (2):



[0072]

[0073] Следует понимать, что соединение (2) или его альтернативную ди-соль можно использовать вместо соединения (1) в любой из композиций или схем лечения, описанных в настоящей заявке, что будет очевидным после изучения настоящего описания.

[0074] В некоторых вариантах реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, фармацевтически эффективного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[0075] В некоторых вариантах реализации способ лечения согласно настоящему изобретению включает одновременное или последовательное введение синергической фармацевтической комбинации субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, где синергическая фармацевтическая комбинация содержит (i) первый терапевтический агент, содержащий соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль; и (ii) второй терапевтический агент. В одном из вариантов реализации способ лечения включает одновременное или последовательное введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически синергических эффективных количеств первого

терапевтического агента, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, где комбинация обеспечивает синергическое действие при лечении *in vivo* рака, чувствительного к комбинации, причем первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, где комбинация обеспечивает синергическое действие при лечении *in vivo* минимального остаточного заболевания, чувствительного к комбинации, причем первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно.

[0076] В некоторых вариантах реализации второе лекарственное средство можно вводить до или перед введением соединения (1).

[0077] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, раковых заболеваний, связанных со СПИД, лимфомы, связанной со СПИД, рака анального канала или прямой кишки, рака аппендицита, астроцитомы и атипичной тератоид/рабдоидной опухоли.

[0078] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из базальноклеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли мозга, рака груди, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта и опухолей позвоночника.

[0079] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из карциноидной опухоли, карциномы с неизвестной первичной локализацией, атипичной тератоид/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, эмбриональных опухолей

центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронических миелопролиферативных нарушений, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы и кожной Т-клеточной лимфомы.

[0080] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из эмбриональных опухолей центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, опухолей из семейства сарком Юинга, десмопластической круглоклеточной опухоли, хондросаркомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, экстрагонадальной герминогенной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков и рака глаза, включая внутриглазную меланому и ретинобластому.

[0081] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака желчного пузыря, рака желудка (желудочного рака), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенной опухоли, гестационной трофобластической опухоли и глиомы.

[0082] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из волосатоклеточной лимфомы, рака области головы и шеи, печеночноклеточного рака (рака печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака.

[0083] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из саркомы Капоши и рака почки (почечноклеточного рака).

[0084] Способ лечения рака по п.1, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани, рака губ и полости рта, рака печени, рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

[0085] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарной лимфомы), злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического

плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией, множественного эндокринного неопластического синдрома, рака полости рта, множественной миеломы/новообразований из клеток плазмы, грибвидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, множественной миеломы и миелопролиферативных нарушений.

[0086] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки и нейробластомы.

[0087] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению подходит для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака ротовой полости, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичников, герминогенной опухоли яичников, рака эпителия яичников и пограничной опухоли яичников.

[0088] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, папилломатоза, рака околоносовых пазух и полости носа, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рака гортани, опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, плевро-легочной бластомы, рака, связанного с беременностью, и рака груди, первичной лимфомы центральной нервной системы и рака простаты.

[0089] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечноклеточного рака (рака почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей, в которой задействован ген NUT хромосомы 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы.

[0090] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы,

плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей.

[0091] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли.

[0092] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из карциномы с неизвестной первичной локализацией, рака с неизвестной первичной локализацией, редких раковых заболеваний детей, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака мочеиспускательного канала и саркомы матки.

[0093] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака влагалища и рака наружных женских половых органов.

[0094] В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли Вильмса и женских раковых заболеваний.

[0095] В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает предотвращение роста опухоли у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает предотвращение образования метастазов рака у субъектов с раком. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает направленное лечение минимального остаточного заболевания у субъекта с раком, у которого выявлено наличие минимального остаточного заболевания, или у субъекта подверженного риску возникновения минимального остаточного заболевания.

[0096] Указанное лечение может быть показано после начала лечения первичной опухоли путем хирургии и/или после химиотерапии (например, радиотерапии) или после подтверждения эффективности указанного лечения. Распространенные опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя, и часто на них нельзя воздействовать путем химиотерапии (радиотерапии). По всем признакам пациент, которого подвергают такому лечению, является здоровым, такое состояние также описывают как «минимальное остаточное заболевание». Тем не менее, опухолевые клетки, находящиеся в состоянии

покоя, могут образовывать метастазы, если они превращаются в метастазирующие клетки под действием стимулятора роста, также длительно находившегося в состоянии покоя.

[0097] Согласно настоящему описанию «минимальное остаточное заболевание» обозначает небольшое количество раковых клеток, сохраняющихся у субъекта во время лечения или после лечения, если у субъекта происходит ремиссия (отсутствуют симптомы или признаки заболевания). Способы, описанные в настоящей заявке, предпочтительно применяют для любой формы заболеваний, перечисленных в настоящей заявке, включая формы указанных заболеваний, проявляемые у взрослых и детей.

[0098] В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает фармацевтически приемлемую моно-соль соединения (1). В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает фармацевтически приемлемую ди-соль соединения (1). Согласно настоящему описанию некоторые из аналогов могут представлять собой три-соли. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумарата, сульфоната, метилсульфоната, формиата и карбоксилата. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата и малеата. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, содержащей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или противоионы, такие как метиламино, диметиламино, диэтиламино, триэтиламино, и их комбинации. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде гидрохлоридной ди-соли (т.е. дигидрохлоридной соли) или гидробромидной ди-соли.

[0099] В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает противораковый агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран без ограничений из ацивцина, акларубицина, акодазола, акронина, адозелесина, алдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида,

амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азациитидина, азетепе, азотомидина, батимастата, бензодепа, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелесина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карзелесина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемидина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, дезагуанина, дезагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрексата, эфломитина, эльзамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эсорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозолола, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, флуороцитабина, фосхидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, илмофозина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозолола, леупролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лосоксантрона, масопрокола, маитанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредепе, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомальцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, пепломицина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфозата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, талисомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозида, тероксирона, тестолактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепе, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолона, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепе, вапреотида, вертепорфина, винбластин, винкристин сульфата, виндесина, винэпидина, винглицината, винлейросина, винорелбина, винросидина, винзолидина, ворозолола, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

[00100] В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтической агент выбран без ограничений из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов РФЛГ, ингибиторов факторов роста, антител к факторам роста, антител к рецепторам факторов роста, ингибиторов тирозинкиназ; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP; ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонин-киназ, ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месна, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, 3СРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, алвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, цикленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, СКD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретагатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксирубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксирубицина, деоксирубицина, деоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона,

дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксеместана, эксисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавонола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронома, LGD-1550, линезолида, тексафирина лютеция, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexavar, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-

TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфиромицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостина, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, Tarceva, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, теарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, транс-ретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

[00101] В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестрола ацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелина ацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медрокси-прогестерона, октреотида и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран без ограничений из группы, состоящей из агонистов РФЛГ и антагонистов РФЛГ. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает агонист РФЛГ, выбранный из группы, состоящей из гозерелина ацетата, леупролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антагонист РФЛГ,

выбранный из группы, состоящей из дегареликса, цетрореликса, абареликса, озареликса и комбинаций с дегареликсом. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста. В некоторых вариантах реализации способа лечения используемый в качестве второго терапевтического агента ингибитор фактора роста выбран без ограничений из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), фактора роста эпидермиса человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает

[00102] В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста эпидермиса человека (HER). В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста, выбранного из группы, состоящей из: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), фактора роста эпидермиса человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста эпидермиса человека (HER). В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста эпидермиса человека (HER), выбранного из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназ. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназ, выбранный без ограничений из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор ароматазы, выбранный из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола, лиарозолола, ворозолола, эксместана, атаместана и их комбинаций.

[00103] В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит, содержащий антифолат. В

некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антифолат, выбранный из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекседа, аналогов пиримидина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит, представляющий собой аналог пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог пиримидина, выбранный из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит, представляющий собой аналог пурина или аналог аденозина. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог пурина или аналог аденозина, выбранный из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает противоопухолевый антибиотик. В некоторых вариантах реализации способа лечения противоопухолевый антибиотик выбран из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает производное платины. В некоторых вариантах реализации способа лечения производное платины выбрано из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает алкилирующий агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает алкилирующий агент, выбранный из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевин и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает нитрозомочевину. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает нитрозомочевину, выбранную из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антимитотический агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антимитотический агент, выбранный из группы, состоящей из алкалоидов винка и таксанов. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй

терапевтический агент включает алкалоиды винка, выбранные из группы, состоящей из винбластина, виндесина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы, представляющий собой эпиподофиллотоксин. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы, представляющий собой эпиподофиллотоксин, выбранный из группы, состоящей из этопозида и этопифоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор серин/треонин-киназ. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор серин/треонин-киназ, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTOR/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Auroga и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназ. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор PTK2/FAK. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор белок-белковых взаимодействий. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор белок-белковых взаимодействий, выбранный из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог рапамицина. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог рапамицина, выбранный из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месна, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, алвоцидиба, амонафида,

антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристати́на PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CH4987655/RO-4987655, хлортианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастати́на А4, ингибиторов СОТ, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител СТЛА-4, СР-461, CV-247, цианоморфолинодоксирубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксирубицина, деоксирубицина, деоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксеместана, эксисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GМК, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12

(циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрина-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, тексафирина лютеция, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexavar, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостина, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Se-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитолола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалина, талапорфина, Тагсева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина,

тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, транс-ретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

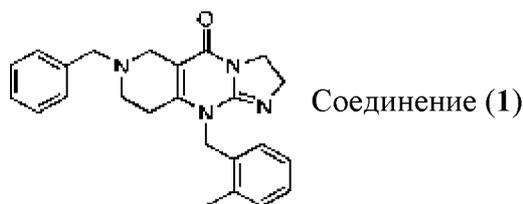
[00104] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту при помощи любого подходящего способа введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, парентерально, чрескожно или через слизистую. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде парентеральной лекарственной формы. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту при помощи парентерального способа введения, выбранного из группы, состоящей из внутривенного (в.в.), подкожного (п.к.) и внутримышечного (в.м.) введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту при помощи способа введения, выбранного из ректального (PR) и чрескожного введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде пероральной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплета, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде пероральной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, зерен, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых веществ и полутвердых веществ.

[00105] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с высвобождением, зависящим от ответа.

[00106] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в соответствии со схемой менее частого дозирования (например, вводят один раз в неделю или реже). В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в соответствии со схемой более частого дозирования (например, вводят чаще чем раз в неделю). В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту один раз в неделю. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту один раз в четыре недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту два раза в неделю. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту раз в две недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту раз в три недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту с повторяющимися циклами, выбранными из одного раза в неделю, раза в две недели, раза в три недели, раза в четыре недели или их комбинаций.

[00107] Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента, включающего соединение (1), и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль (например, ди-соль или три-соль);

(ii) ожидание в течение предварительно определенного времени ожидания после введения первого терапевтического агента субъекту; и/или до завершения или начала ослабления нежелательных явлений; и

(iii) введение второго терапевтического агента субъекту, где предварительно определенное время ожидания выбрано таким образом, чтобы добиваться отсроченного терапевтического действия первого терапевтического агента в отсутствие повышенного риска возможного комбинированного токсического эффекта первого и второго терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания выбрано на основании скорости клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания определено путем количественной оценки функции почек и параметров почек. В некоторых вариантах реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания определено в исследованиях по определению функции почек, где исследование выбрано из группы, состоящей из измерения содержания соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в сыворотке; скорости клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли; 24-часового почечного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита.

[00108] В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания по существу равно времени, требуемому для системного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания по существу равно времени, требуемому для почечного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания по существу равно времени, требуемому для печеночного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания по существу равно времени, требуемому для полного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительное время ожидания составляет примерно 4 часа. В других вариантах реализации время ожидания составляет 1 день. В некоторых вариантах реализации время ожидания представляет собой время до достижения St_{max} соединения (1). В других вариантах реализации время ожидания представляет собой время, после которого завершаются или начинают ослабевать большинство нежелательных явлений. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 2

дня. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 3 дня. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 4 дня. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 5 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 6 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 7 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-7 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-6 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-5 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-4 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-3 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно от 1 до 2 дней. В некоторых вариантах реализации время ожидания составляет до 3 недель. Приведенные выше значения рассматривают как «периоды проведения терапии».

[00109] В случае обратного порядка введения соединение (1) можно вводить после достижения С_{тах} лекарственного средства, вводимого первым. В некоторых вариантах реализации соединение (1) можно вводить после выведения большей части или по существу всего лекарственного средства, вводимого первым, из организма или после завершения или начала ослабления токсических эффектов лекарственного средства, вводимого первым.

[00110] В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики. В некоторых из указанных вариантов реализации отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики включает создание профиля фармакокинетики соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита с использованием по меньшей мере двух образцов соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в определенных концентрациях, полученных у субъекта в моменты времени,

подходящие для создания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа, включающего отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики, по меньшей мере два образца собирают у субъекта на месте ухода или на месте применения путем отбора пробы или самостоятельного отбора пробы с использованием устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения или матриц, подходящих для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа лечения каждое из устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения способно осуществлять количественную оценку уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита. В некоторых вариантах реализации способа, включающего отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта, один или более образцов собирают у субъекта на месте ухода или на месте применения с использованием устройства биопсии для проведения анализа в устройствах для использования на месте ухода и на месте применения или для хранения перед проведением анализа в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 3-8 часов после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 3-24 часов после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 8-24 часов после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 2 дня после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 3 дня после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 4 дня после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 1-7 дней после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту.

[00111] В некоторых вариантах реализации способа лечения профиль фармакокинетики включает параметры фармакокинетики, подходящие для регулировки

дозирования соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, подвергающемуся лечению. В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («Стах») субъекта после введения субъекту находится в диапазоне от примерно 1000 нг/дл до 1500 нг/дл в течение периода проведения терапии. В некоторых вариантах реализации Стах составляет менее 1500 нг/дл и более 85 нг/дл в течение периода проведения терапии.

[00112] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («Стах») субъекта после введения субъекту представляет собой Стах от примерно 1000 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1010 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1020 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1030 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1040 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1050 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1060 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1070 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1080 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1090 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1100 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1110 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1120 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1130 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1140 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1150 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1160 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1170 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1180 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1190 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1200 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1210 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1220 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1230 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1240 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1250 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1260 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1270 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1280 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1290 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1300 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1310 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1320 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1330 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1340 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1350 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1360 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1370 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1380 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1390 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1400 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1410 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1420 нг/дл до

примерно 1500 нг/дл, от примерно 1430 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1440 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1450 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1460 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1470 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1480 нг/дл до примерно 1500 нг/дл или от примерно 1490 нг/дл до примерно 1500 нг/дл.

[00113] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («Стах») субъекта после введения субъекту выбрана из 1000 нг/дл, примерно 1010 нг/дл, примерно 1020 нг/дл, примерно 1030 нг/дл, примерно 1040 нг/дл, примерно 1050 нг/дл, примерно 1060 нг/дл, примерно 1070 нг/дл, примерно 1080 нг/дл, примерно 1090 нг/дл, примерно 1100 нг/дл, примерно 1110 нг/дл, примерно 1120 нг/дл, примерно 1130 нг/дл, примерно 1140 нг/дл, примерно 1150 нг/дл, примерно 1160 нг/дл, примерно 1170 нг/дл, примерно 1180 нг/дл, примерно 1190 нг/дл, примерно 1200 нг/дл, примерно 1210 нг/дл, примерно 1220 нг/дл, примерно 1230 нг/дл, примерно 1240 нг/дл, примерно 1250 нг/дл, примерно 1260 нг/дл, примерно 1270 нг/дл, примерно 1280 нг/дл, примерно 1290 нг/дл, примерно 1300 нг/дл, примерно 1310 нг/дл, примерно 1320 нг/дл, примерно 1330 нг/дл, примерно 1340 нг/дл, примерно 1350 нг/дл, примерно 1360 нг/дл, примерно 1370 нг/дл, примерно 1380 нг/дл, примерно 1390 нг/дл, примерно 1400 нг/дл, примерно 1410 нг/дл, примерно 1420 нг/дл, примерно 1430 нг/дл, примерно 1440 нг/дл, примерно 1450 нг/дл, примерно 1460 нг/дл, примерно 1470 нг/дл, примерно 1480 нг/дл и примерно 1490 нг/дл.

[00114] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («Стах») субъекта после введения субъекту выбрана из примерно 85 нг/дл, примерно 95 нг/дл, примерно 105 нг/дл, примерно 115 нг/дл, примерно 125 нг/дл, примерно 135 нг/дл, примерно 145 нг/дл, примерно 155 нг/дл, примерно 165 нг/дл, примерно 175 нг/дл, примерно 185 нг/дл, примерно 195 нг/дл, примерно 205 нг/дл, примерно 215 нг/дл, примерно 225 нг/дл, примерно 235 нг/дл, примерно 245 нг/дл, примерно 255 нг/дл, примерно 265 нг/дл, примерно 275 нг/дл, примерно 285 нг/дл, примерно 295 нг/дл, примерно 305 нг/дл, примерно 315 нг/дл, примерно 325 нг/дл, примерно 335 нг/дл, примерно 345 нг/дл, примерно 355 нг/дл, примерно 365 нг/дл, примерно 375 нг/дл, примерно 385 нг/дл, примерно 395 нг/дл, примерно 405 нг/дл, примерно 415 нг/дл, примерно 425 нг/дл, примерно 435 нг/дл, примерно 445 нг/дл, примерно 455 нг/дл, примерно 465 нг/дл, примерно 475 нг/дл, примерно 485 нг/дл, примерно 495 нг/дл, примерно 505 нг/дл, примерно 515 нг/дл, примерно 525 нг/дл, примерно 535 нг/дл,

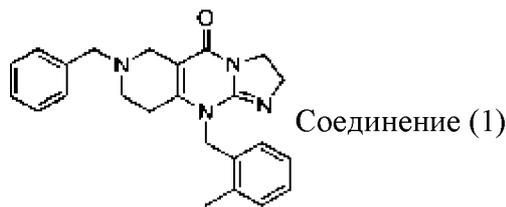
примерно 545 нг/дл, примерно 555 нг/дл, примерно 565 нг/дл, примерно 575 нг/дл, примерно 585 нг/дл, примерно 595 нг/дл, примерно 605 нг/дл, примерно 615 нг/дл, примерно 625 нг/дл, примерно 635 нг/дл, примерно 645 нг/дл, примерно 655 нг/дл, примерно 665 нг/дл, примерно 675 нг/дл, примерно 685 нг/дл, примерно 695 нг/дл, примерно 705 нг/дл, примерно 715 нг/дл, примерно 725 нг/дл, примерно 735 нг/дл, примерно 745 нг/дл, примерно 755 нг/дл, примерно 765 нг/дл, примерно 775 нг/дл, примерно 785 нг/дл, примерно 795 нг/дл, примерно 805 нг/дл, примерно 815 нг/дл, примерно 825 нг/дл, примерно 835 нг/дл, примерно 845 нг/дл, примерно 855 нг/дл, примерно 865 нг/дл, примерно 875 нг/дл, примерно 885 нг/дл, примерно 895 нг/дл, примерно 905 нг/дл, примерно 915 нг/дл, примерно 925 нг/дл, примерно 935 нг/дл, примерно 945 нг/дл, примерно 955 нг/дл, примерно 965 нг/дл, примерно 975 нг/дл, примерно 985 нг/дл, примерно 995 нг/дл, примерно 1005 нг/дл, примерно 1015 нг/дл, примерно 1025 нг/дл, примерно 1035 нг/дл, примерно 1045 нг/дл, примерно 1055 нг/дл, примерно 1065 нг/дл, примерно 1075 нг/дл, примерно 1085 нг/дл, примерно 1095 нг/дл, примерно 1105 нг/дл, примерно 1115 нг/дл, примерно 1125 нг/дл, примерно 1135 нг/дл, примерно 1145 нг/дл, примерно 1155 нг/дл, примерно 1165 нг/дл, примерно 1175 нг/дл, примерно 1185 нг/дл, примерно 1195 нг/дл, примерно 1205 нг/дл, примерно 1215 нг/дл, примерно 1225 нг/дл, примерно 1235 нг/дл, примерно 1245 нг/дл, примерно 1255 нг/дл, примерно 1265 нг/дл, примерно 1275 нг/дл, примерно 1285 нг/дл, примерно 1295 нг/дл, примерно 1305 нг/дл, примерно 1315 нг/дл, примерно 1325 нг/дл, примерно 1335 нг/дл, примерно 1345 нг/дл, примерно 1355 нг/дл, примерно 1365 нг/дл, примерно 1375 нг/дл, примерно 1385 нг/дл, примерно 1395 нг/дл, примерно 1405 нг/дл, примерно 1415 нг/дл, примерно 1425 нг/дл, примерно 1435 нг/дл, примерно 1445 нг/дл, примерно 1455 нг/дл, примерно 1465 нг/дл, примерно 1475 нг/дл, примерно 1485 нг/дл, примерно 1495 нг/дл и примерно 1500 нг/дл.

[00115] В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («Стах») субъекта после введения субъекту находится в диапазоне от примерно 85 нг/дл до 1500 нг/дл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («Стах») субъекта после введения субъекту выбрана из диапазонов от примерно 85 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 95 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 105 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 115 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 125 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 135 нг/дл до примерно

нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1395 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1405 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1415 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1425 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1435 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1445 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1455 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1465 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1475 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1485 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1495 нг/дл до примерно 1500 нг/дл и от примерно 1500 нг/дл до примерно 1500 нг/дл.

[00116] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения или применение композиции для лечения болезненного состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) отслеживание уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня первого терапевтического агента у субъекта. В некоторых вариантах реализации способа стадия отслеживания включает создание профиля фармакокинетики соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта с использованием по меньшей мере двух образцов соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в определенных концентрациях, полученных у субъекта в моменты времени, подходящие для создания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца собирают на месте ухода или на месте применения путем отбора пробы или самостоятельного отбора пробы с использованием устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте

применения или матриц, подходящих для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа каждое из устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения способно осуществлять количественную оценку уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита. В некоторых вариантах реализации способа профиль фармакокинетики включает параметры фармакокинетики, подходящие для регулировки дозирования соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту. У некоторых вариантов реализации способа по меньшей мере два образца включают 2-12 образцов. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца собирают в течение периода времени, составляющего не более 8 часов, не более 24 часов, не более 48 часов или не более 72 часов. В некоторых вариантах реализации способа параметры фармакокинетики включают по меньшей мере один параметр, выбранный из группы, состоящей из AUC, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, времени превышения пороговой концентрации, концентрации в равновесном состоянии, скорости всасывания, скорости клиренса, скорости распределения, конечного T-1/2 или параметров, выведенных из некомпартментного или компартментного анализа фармакокинетики (ФК), включая компартментный анализ ФК, основанный на физиологической модели. В некоторых вариантах реализации способа способ лечения дополнительно включает создание отчета, включающего профиль фармакокинетики субъекта. В некоторых вариантах реализации способа отчет включает рекомендации относительно дозировки, учитывающие профиль фармакокинетики субъекта. В некоторых вариантах реализации способа на основании одного или более параметров фармакокинетики для снижения риска токсичности показано снижение дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способа снижение дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли показано на основании времени превышения пороговой концентрации, где пороговая концентрация представляет собой концентрацию лекарственного средства, при превышении которой проявляется токсичность, или одного или более параметров, выбранных из AUC, AUC_{inf}, среднего времени удерживания (MRT), экспоненциальных величин, определяющих профиль фармакокинетики, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения в терминальной фазе (V_z) или комбинации групп переменных фармакокинетики, достаточной для описания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа для увеличения эффективности на основании одного или более параметров фармакокинетики

показана регулировка дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способа увеличение дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли показано на основании одного или более параметров, выбранных из AUC, AUCinf, MRT, экспоненциальных величин, определяющих профиль фармакокинетики, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения в терминальной фазе (V_z) или комбинации групп переменных фармакокинетики, достаточной для описания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа дозу соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли регулируют таким образом, чтобы она отличалась от желаемого целевого значения не более чем на 5%-25%. В некоторых вариантах реализации способа каждый из по меньшей мере двух образцов наносят в устройство для использования на месте ухода или в устройство для использования на месте применения для определения концентрации соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита, где устройство для использования на месте ухода или устройство для использования на месте применения содержит тест-полоски для иммунохроматографического анализа, имеющие такое строение и состав, что нанесение одного или более из по меньшей мере двух образцов на тест-полоску для иммунохроматографического анализа приводит к связыванию части лекарственного средства с компонентом тест-полоски для иммунохроматографического анализа, в результате чего вырабатывается поддающийся обнаружению сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в наносимом образце. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца наносят в матрицы, подходящие для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца хранят в виде сухих капель крови. В некоторых вариантах реализации способа концентрации лекарственных средств измеряют путем ИФА, ЖХ-МС-МС, ЖХ-УФ или ЖХМС. В некоторых вариантах реализации способа параметры фармакокинетики включают по меньшей мере один параметр, выбранный из концентрации в равновесном состоянии, всасывания и конечного $T_{1/2}$. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере из по меньшей мере двух образцов представляет собой цельную кровь.

V. ФНО-СВЯЗАННЫЙ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩИЙ ЛИГАНД («TRAIL»)

[00117] Белок TRAIL можно исследовать в образце, полученном у субъекта, для детектирования экспрессии TRAIL, вызванной соединением (1) или его фармацевтически

приемлемой солью. Для исследования TRAIL в образце можно использовать способы иммуноисследования, включая, но не ограничиваясь ими, иммуноферментный анализ (ИФА), ферментный иммунофилтративный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблоттинг, иммуноосаждение, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, иммунолюминесцентное исследование (LIA), иммунофлуоресцентное исследование (FIA) и радиоиммунологическое исследование. Способы исследования можно использовать для получения качественных и/или количественных результатов. Более подробно подходящие способы исследования для качественного и количественного анализа образца описаны в стандартных справочных материалах, включая в качестве иллюстрации E. Harlow and D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling and S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel et al, Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005., и J. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001.

[00118] Примеры протоколов исследования и анализа TRAIL в образце для определения действия фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению описаны в заявке на патент США №2012/0276088, Вафик С. Эль-деири (Wafik S, El-deiry) с соавторами, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

[00119] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения исследования TRAIL проводят для обследования субъекта. Таким образом, например, исследуемый образец получают у субъекта перед введением фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и один или более раз во время и/или после введения для оценки эффективности лечения. В дополнительном примере исследуемый образец получают у субъекта в различные моменты времени для оценки течения или прогрессирования

заболевания или выздоровления. В одном из вариантов реализации рецепторы смерти также можно анализировать в клетках, циркулирующих в периферической крови, для определения возможного увеличения количества или типов рецепторов смерти при введении соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00120] Раковые заболевания, поддающиеся лечению с применением способов и композиций, описанных в настоящей заявке, характеризуются нарушенной пролиферацией клеток, включая, но не ограничиваясь ими, пренеопластическую гиперпролиферацию, рак *in-situ*, новообразования и метастазы. Способы и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для профилактики, а также для ослабления признаков и/или симптомов рака. Термины «лечить» и «лечение», используемые для описания лечения рака у субъекта, включают: предотвращение, подавление или ослабление рака у субъекта, такое как замедление прогрессирования рака и/или снижение или ослабление признака или симптома рака. Примеры раковых заболеваний, поддающихся лечению с применением способов и композиций согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак груди, раковые заболевания ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак простаты, лейкоз, рак легких и лимфому.

VI. МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[00121] Согласно одному из аспектов настоящего изобретение относится к мультимодальным способам лечения, в которых введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, дополнено проведением других способов лечения. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, совместно с проведением радиотерапии или после подтверждения неэффективности облучения. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, совместно с проведением радиотерапии, где фармацевтическую композицию, содержащую соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно или последовательно с проведением радиотерапии в любом порядке. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение (1)

или его фармацевтически приемлемую соль, совместно с проведением радиотерапии согласно схеме с последовательным проведением. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно с проведением радиотерапии. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения включает введение субъекту с раком, нуждающемуся в указанном лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, и облучение раковых клеток пучком излучения. В одном из вариантов реализации в мультимодальном способе лечения применяют технику конформной радиотерапии (CRT) для обеспечения гистограммы доза-объем (DVH), предписанной субъекту с раком. В одном из вариантов реализации в мультимодальном способе лечения применяют технику радиотерапии с модулируемой интенсивностью (IMRT) для облучения раковых клеток. В одном из вариантов реализации в мультимодальном способе лечения применяют технику компенсации подвижности опухоли у субъекта во время лечения (например, где дозы облучения необходимо вводить в опухоль органов грудной клетки, которая перемещается при дыхании пациента). В одном из вариантов реализации в мультимодальном способе лечения применяют техники сканирования путем четырехмерной компьютерной томографии (4D КТ) для регулировки поля облучения для компенсации подвижности опухоли во время дыхательного цикла.

[00122] Любой подходящий тип излучения, включая гамма-излучение, которое подают дозированно, IMRT (радиотерапию с модулируемой интенсивностью), гамма-нож, протонную терапию и брахитерапию, можно применять в мультимодальном способе лечения согласно настоящему изобретению. Радиотерапию и соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения опухолей мозга, таких как глиобластома, или болезни, дающей метастазы рака легких в мозг. Мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака легких, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака груди, саркомы, рака простаты, гинекологических злокачественных образований и лимфомы. Гамма-нож часто применяют для лечения метастазов в мозге. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению включает применение протонной терапии для лечения рака, включая опухоли мозга, рак простаты и любые опухоли, расположенные по близости с жизненно-важными органами, при которых

очень важно минимизировать токсическое действие на находящуюся рядом нормальную ткань.

[00123] В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению приводит к устранению минимального остаточного заболевания, не вызывая какого-либо токсического эффекта после введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации мультимодальный способ лечения согласно настоящему изобретению приводит к улучшению прогноза и/или снижению нежелательных побочных эффектов, связанных с болезненным состоянием или состоянием субъекта, подвергающегося лечению.

VII. СИНТЕЗ СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ (1) И РОДСТВЕННЫХ АНАЛОГОВ

[00124] Соединение, представленное приведенным выше соединением (1), можно получать при помощи способа синтеза, проиллюстрированного ниже на схеме 1.

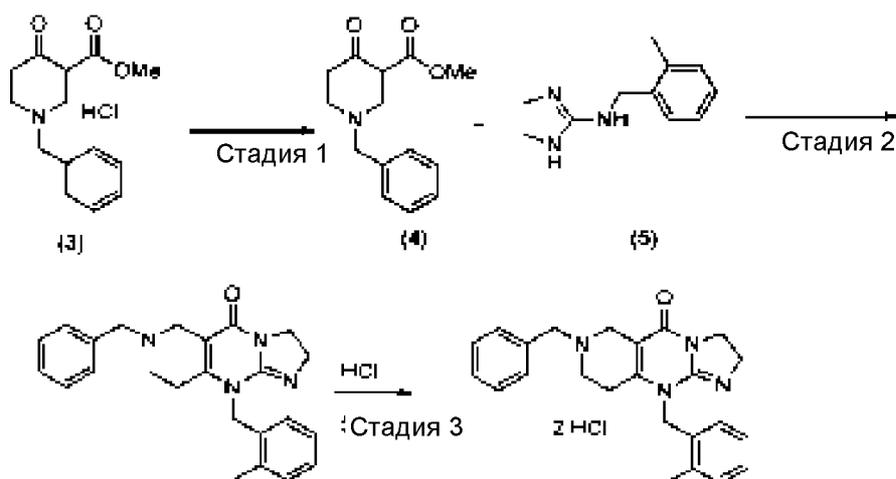


Схема 1

[00125] В одном из вариантов реализации в способе получения дигидрохлоридной соли соединения (1) сначала используют промежуточное соединение (3), также известное как гидрохлорид N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона, который является коммерчески доступным. В одном из вариантов реализации способ синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с использованием основания (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. В одном из вариантов реализации способ синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с использованием неорганического основания с получением соединения (4). В одном из вариантов реализации способ синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с использованием органического основания с получением соединения (4). В одном из

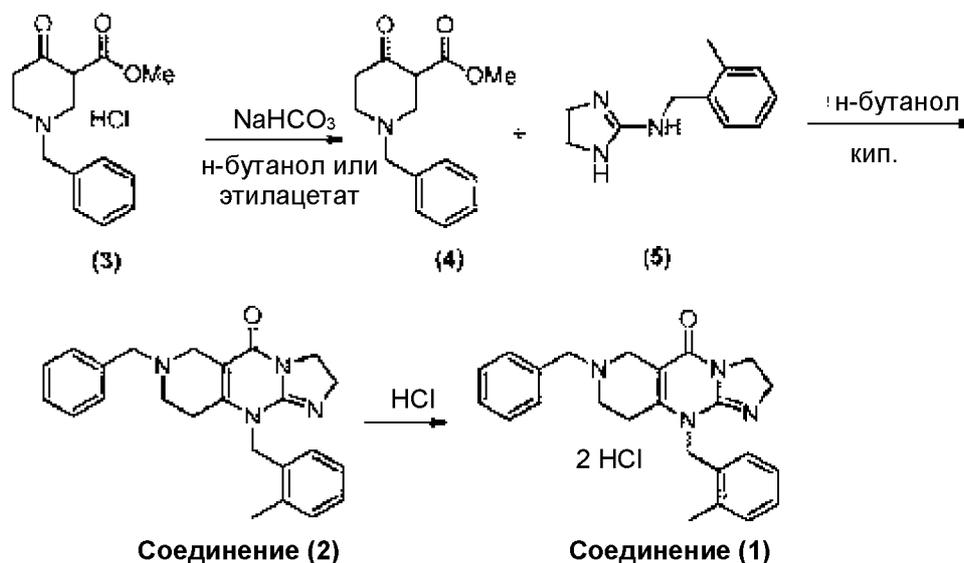
вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта. В одном из указанных вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии *n*-бутанола. В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя. В одном из указанных вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии *n*-бутанола и/или этилацетата. В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя. В одном из указанных вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии NaHCO_3 и *n*-бутанола. В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии *n*-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

[00126] В одном из вариантов реализации способ синтеза включает взаимодействие соединения (4) с соединением (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения (1). В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 2 включает нагревание соединения (4) с соединением (5). В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 2 включает нагревание соединения (4) и соединения (5) при температуре обратной конденсации в присутствии растворителя. В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 2 включает применение ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующегося в реакции.

[00127] В одном из вариантов реализации способ синтеза включает получение дигидрохлоридной соли соединения (1) (стадия 3). В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (1) с использованием HCl в диоксане. В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (3) с использованием 4 *n*. HCl в диоксане.

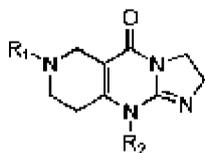
[00128] В одном из вариантов реализации способ синтеза необязательно включает перекристаллизацию ди-соли соединения (1).

[00129] В одном из предпочтительных вариантов реализации способ синтеза, используемый для получения дигидрохлоридной соли соединения (1), такой, как проиллюстрировано на следующей схеме 2.



VIII. ПРОИЗВОДНЫЕ И АНАЛОГИ И СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ (1) И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[00130] Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложены аналоги и родственные соли соединения (1) и способы их получения. В одном из вариантов реализации соединения, родственные соединению (1), имеют структуру соединения (10):



[00131] , где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. Как проиллюстрировано на схемах 3 и 4, соединение (10) можно синтезировать с использованием метил-1- R_1 -4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (6) в качестве исходного или путем взаимодействия соединения (12) с соединением (6).

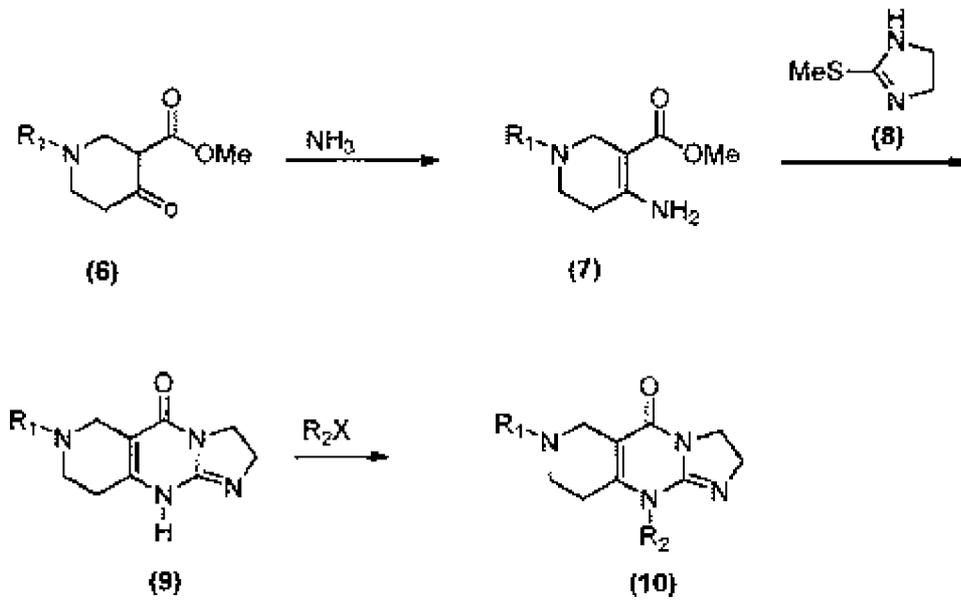


Схема 3

[00132] На схеме 3 проиллюстрирован способ синтеза соединения (10) с использованием соединения (6) в качестве исходного. В одном из вариантов реализации, как проиллюстрировано на схеме 3, соединение (6) превращали в метиловый эфир 4-амино--пиридинкарбоновой кислоты (или метил-4-амино-1- R_1 -1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридинкарбоксилат) путем взаимодействия с аммиаком. В одном из вариантов реализации соединение (7) (или метиловый эфир 4-амино-3-пиридинкарбоновой кислоты (7)) обрабатывали 2-(метилсульфан)-4,5-дигидро-1H-имидазолом (8) с получением соединения (9), из которого путем алкилирования с использованием R_2X , где R_2 такой, как определено выше, а X представляет собой галоген или эквивалентную уходящую группу, получали соединение (10) с различными заместителями R_2 .

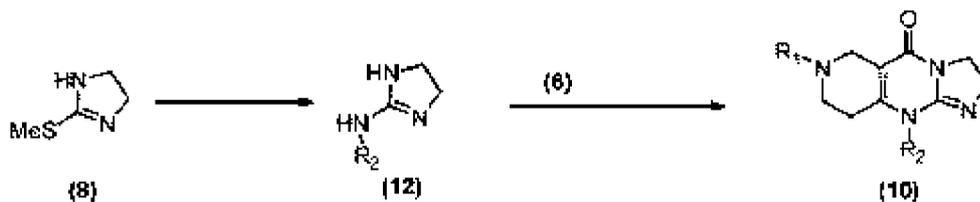


Схема 4

[00133] На схеме 4 проиллюстрирован способ синтеза соединения (10) с использованием соединения (6) и соединения (12) в качестве исходных. В одном из вариантов реализации, как проиллюстрировано на схеме 4, соединение (12) получают из

соединения (8). В одном из вариантов реализации соединение (12) обрабатывали соединением (6) с получением соединения (10) с различными заместителями R₂.

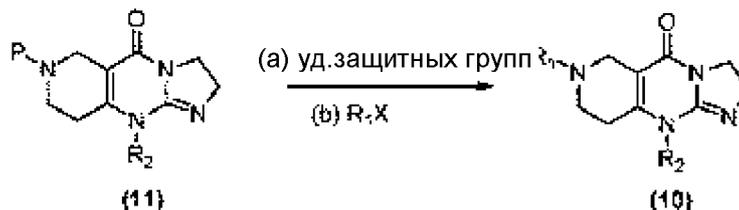
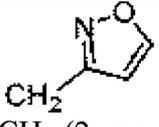
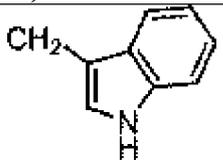
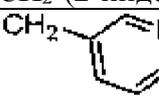
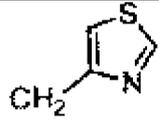


Схема 5

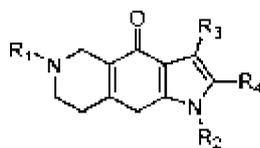
[00134] На схеме 5 проиллюстрирован способ синтеза соединения (10) с использованием соединения (11) в качестве исходного. В одном из вариантов реализации, как проиллюстрировано на схеме 5, сначала удаляли защиту в соединении (11), содержащем азотзащитную группу (P) при атоме азота в положении 7, а затем алкилировали с использованием R₁X, где R₁ такой, как определено выше, а X представляет собой галоген или эквивалентную уходящую группу, с получением соединения (10) с различными заместителями R₁.

ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЯ (10)

№	R ₁	R ₂	№	R ₁	R ₂
13	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	25	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (морфолинил)
14	CH ₂ Ph	H	26	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
15	CH ₂ Ph	CH ₃	27	CH ₃	CH ₂ Ph
16	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	28	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
17	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-Cl)-Ph)	29	CH ₂ -(2-изоксазол-3-ил)	CH ₂ Ph
18	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-изопропил)-Ph)	30	CH ₂ -(2-индол-3-ил)	CH ₂ Ph
19	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-CH ₃)-Ph)	31	CH ₂ -(3-пиридил)	CH ₂ Ph
20	CH ₂ Ph	 CH ₂ -(2-изоксазол-3-ил)	32	CH ₂ -(1,3-тиазол-4-ил)	CH ₂ Ph
21	CH ₂ Ph	 CH ₂ -(2-индол-3-ил)	33	CH ₂ CH ₂ (морфолинил)	CH ₂ Ph
22	CH ₂ Ph	 CH ₂ -(3-пиридил)			

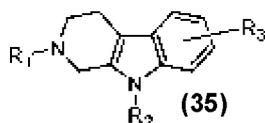
23	CH ₂ Ph	 CH ₂ -(1,3-тиазол-4-ил)			
24	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph			

[00135] В одном из вариантов реализации аналоги имеют структуру соединения (34):



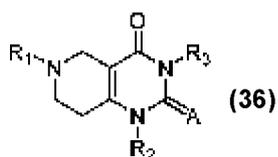
[00136] (34), где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы.

[00137] В одном из вариантов реализации аналоги имеют структуру соединения (35):



[00138] (35), где R₁, R₂ и R₃ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы.

[00139] В одном из вариантов реализации аналоги имеют структуру соединения (36):



[00140] (36), где R₁, R₂ и R₃ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио,

алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы; и А представляет собой О или NH.

[00141] Следует понимать, что описание и конкретные примеры, приведенные ниже, приведены исключительно для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. В примерах 1 и 2 проиллюстрирован способ синтеза дигидрохлоридной соли соединения (1) с использованием соединения (1) в качестве исходного. В указанных примерах и в описании заявки дигидрохлоридную соль соединения (1) называют соединением (2). Следующие примеры иллюстрируют предложенные варианты реализации, и их не следует рассматривать как ограничивающие. Дополнительные соединения, отличные от тех, что описаны ниже, можно получать при помощи схем взаимодействий, описанных выше, или соответствующим образом измененных или модифицированных вариантов.

ПРИМЕР 1: СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЯ (1)

[00142] В 2 л круглодонной колбе к перемешиваемым 800 мл насыщенного NaHCO_3 по частям добавляли соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.). В полученную смесь добавляли н-бутанол (500 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем переносили в делительную воронку. Отделяли органическую фазу, содержащую соединение (4), и переносили в 2 л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. К содержимому колбы добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв.) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%). Полученную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 6 часов. При необходимости воду из реакционной смеси удаляли в ловушку Дина-Старка. Температуру обратной конденсации увеличивали от 93°C до 118°C . Прохождение взаимодействия отслеживали путем ВЭЖХ. Когда площадь пика ВЭЖХ для соединения (1) становилась постоянной со временем, взаимодействие останавливали.

ПРИМЕР 2: СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЯ (1)

[00143] Не проводя выделение соединения (1), реакционную смесь, полученную в ПРИМЕРЕ 1, промывали 500 мл воды и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (500 мл x2) и переносили в 3 л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании в

реакционную смесь по каплям добавляли 1н. раствор HCl в смеси диоксан-МТБЭ (4н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв.; МТБЭ: 1200 мл) до прекращения осаждения при добавлении HCl в реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации при 60-65°C в течение 2 часов. При необходимости воду удаляли в ловушку Дина-Старка. После охлаждения до комнатной температуры твердый осадок отфильтровывали через воронку из пористого стекла и промывали смесью н-бутанол-МТБЭ (1:2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл), соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 часов) с получением 200 г желтого твердого вещества.

[00144] В 2 л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N₂, термопарой и холодильником, добавляли полученное выше твердое вещество (200 г), затем этанол (1000 мл). Смесь нагревали до температуры обратной конденсации при 78°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку из пористого стекла и промывали этанолом (200 мл x3). Влажное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не начинало удовлетворять требуемым значениям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с 49% выходом, чистота по данным ВЭЖХ 99,7%.

[00145] Специалисты в данной области техники должны понимать, что в типовых вариантах реализации, показанных и описанных выше, можно проводить изменения, не выходя за рамки общей концепции изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено показанными и описанными типовыми вариантами реализации, но охватывает модификации, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, определенного формулой изобретения. Например, конкретные отличительные признаки типовых вариантов реализации могут являться частью заявленного изобретения, а могут и не являться, и отличительные признаки предложенных вариантов реализации можно объединять. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, формы единственного числа не ограничены одним элементом, но, напротив, их следует рассматривать как «по меньшей мере один».

[00146] Следует понимать, что по меньшей мере некоторые фигуры и фрагменты описания изобретения упрощены для того, чтобы подчеркнуть элементы, которые существенны для четкого понимания изобретения, при этом для ясности опущены другие элементы, которые, как будет понятно специалистам в данной области техники, также

могут составлять часть изобретения. Тем не менее, так как указанные элементы хорошо известны в данной области техники, и они необязательно поспособствовали бы лучшему пониманию изобретения, описание указанных элементов не приведено в настоящей заявке.

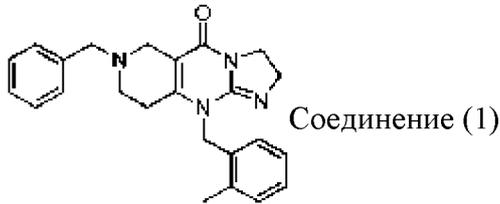
[00147] Кроме того, если способ не основан на определенном порядке стадий, приведенных в настоящей заявке, то конкретный указанный порядок стадий не следует рассматривать как ограничивающий формулу изобретения. Пункты формулы изобретения, относящиеся к способу согласно настоящему изобретению, не следует ограничивать реализацией стадий способа в указанном порядке, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что стадии можно изменять, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

[00148] Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, приведенные в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки так же, как и в случае если бы было отдельно и конкретным образом указано, что содержание каждого документа включено посредством ссылки, и включены в настоящее описание во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении:

(i) первого терапевтического агента, включающего соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с (ii) вторым терапевтическим агентом, где первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно.

2. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что второй терапевтический агент включает одно или более следующих соединений или классов соединений: аналоги гормонов и антигормоны, ингибиторы ароматазы, агонисты и антагонисты РФЛГ, ингибиторы факторов роста, антитела к факторам роста, антитела к рецепторам факторов роста, ингибиторы тирозинкиназ; антимаболиты; противоопухолевые антибиотики; производные платины; алкилирующие агенты; антимиотические агенты; ингибиторы тубулина; ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы серин/треонинкиназ, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы белок-белковых взаимодействий, ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы IGF-1R, ингибиторы рецептора ErbB, аналоги рапамицина, амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон-альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфирин, 2-хлордезоксиаденозин, 2-фтордезоксцитидин, 2-метоксиэстрадиол, 2C4,3-алетин, 131-1-ТМ-601, ЗСПА, 7-этил-10-гидроксикамптотецин, 16-аза-эпотилон В, А 105972, А 204197, абиратерон, алдеслейкин, алитретиноин, алловектин-7, алтретамин, алвоцидиб, амонафид, антрапиразол, AG-2037, AP-5280, апазиквон, апомин, араноза, арглабин, арзоксифен, атаместан, атрасентан, ауристатин PE, AVLБ, AZ 10992, АВХ-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастин, AZD-2014, азациитидин, азаэпотилон В, азнафид, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, BEZ-235, бирикодера дицитрат, BCX-

1777, ВКМ-120, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновая кислота, блеомицин А, блеомицин В, бриваниб, бриостатин-1, бортезомиб, бросталлицин, бусульфан, BYL-719, пролекарство СА-4, CapCell, кальцитриол, канертиниб, канфосфамид, капецитабин, карбоксифталатоплатин, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CVT-1 цефиксим, цефлатонин, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкин, цематодин, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизен, циленгитид, циклоспорин, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабин, колхицин, комбретастатин А4, ингибиторы COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицин 52, CTP-37, моноклональные антитела CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицин, цитарабин, D 24851, децитабин, деоксорубицин, деоксирубицин, деоксикоформицин, депсипептид, дезоксиэпотилон В, дексаметазон, дексразоксанет, диэтилстилбестрол, дифломотекан, дидокс, DMDC, доластатин 10, доранидазол, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексат, эдотреотид, эфапроксирал, эфлорнитин, ингибиторы EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энцастаурин, энцалутамид, эльзамитруцин, эпотилон В, эпратузумаб, ER-86526, эрлотиниб, ET-18-0CH3, этинилцитидин, этинилэстрадиол, экзатекан, экзатекана мезилат, эксеместан, эксисулинд, фенретинид, фигитумумаб, флоксуридин, фолиевая кислота, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместан, фотемустин, галарубицин, мальтолат галлия, гефинитиб, гемтузумаб, гиматекан, глуфосфамид, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуноген, GMK, GPX-100, gp100-пептидные вакцины, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрон, герцептин, гексаметилмеламин, гистамин, гомохаррингтонин, гиалуроновая кислота, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроат, ибандронат, ибритумомаб, идатрексат, иденестрол, IDN-5109, ингибиторы IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунол, индисулам, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа-2b, интерлейкин-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниб, ипилимумаб, ипроплатин, ирофульвен, изогомогалихондрин-В, изофлавоон, изотретиноин, иксабепилон, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированные эстрогены, кахалид F, кетоконазол, KW-2170, KW-2450, лобаплатин, лефлуномид, ленограстим, леупролид, лейпрорелин, лексидронам, LGD-1550, линезолид, тексафирин лютетия, лометрексол, лосоксантрон, LU 223651, луртотекан, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамид, маримастат, мехлорэтамин, ингибиторы MEK, MEK-162, метилтестостерон,

метилпреднизолон, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурин, минодроновая кислота, митомицин, мивобулин, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафин гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридронат, нератиниб, Nexavar, неовастат, нилотиниб, нимесулид, нитроглицерин, нолатрексед, норелин, N-ацетилцистеин, Об-бензилгуанин, облимерсен, омепразол, онкофаг, oncoVEXGM-CSF, ормиплатин, ортатаксел, антитела OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антитела 4-1BB, оксантразол, эстроген, панитумумаб, патупилон, пегфилграстим, PCK-3145, пегфилграстим, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антитела PD-1, ПЭГ-паклитаксел, паклитаксел, стабилизированный альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниб, пеметрексед, пентрикс, перифозин, периллиловый спирт, пертузумаб, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатин, пивалоилоксиметилбутират, пиксантрон, феноксодиол O, PKI166, плевитрексед, пликамицин, полипреновая кислота, порфирамицин, преднизон, преднизолон, хинамед, хинупристин, R115777, RAF-265, рамосетрон, ранпирназа, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналоги ребеккамина, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимид, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксин, rhu-MAb, ринфабат, ризедронат, ритуксимаб, робатумумаб, рофекоксиб, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазон, рубитекан, R-флурбипрофен, RX-0201, S-9788, сабарубицин, SANA, сарграмостин, сатраплатин, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустин, сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениб, спироплатин, скваламин, суберанилогидроксамовая кислота, сутент, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалин, талапорфин, Tarceva, тариквитар, тасисулам, таксотер, таксопрексин, тазаротен, тегафур, темозоламид, тесмилифен, тестостерон, тестостерона пропионат, тесмилифен, тетраплатин, тетродотоксин, тезацитабин, талидомид, тералукс, терарубицин, тималфазин, тимектацин, тиазофурин, типифарниб, тирапазамин, токладезин, томудекс, торемофин, трабектедин, TransMID-107, транс-ретиноевая кислота, трастузумаб, тремелимумаб, третиноин, триацетилуридин, триапин, трицирибин, триметрексат, TLK-286, TXD 258, тикерб/тиверб, уроцидин, валрубицин, ваталаниб, винкристин, винфлунин, вирулизин, WX-UK1, WX-554, вектибикс, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедронат, зосуквидар и их комбинации.

3. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что аналоги гормонов и антигормоны выбраны из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестрола ацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелина ацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медрокси-прогестерона, октреотида и их комбинаций.
4. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что агонисты и антагонисты РФЛГ выбраны из группы, состоящей из гозерелина ацетата, леупролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций, где антагонисты РФЛГ выбраны из группы, состоящей из дегареликса, цетрореликса, абареликса, озареликса и комбинаций с дегареликсом.
5. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что факторы роста выбраны из группы, состоящей из фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), фактора роста эпидермиса человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF).
6. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что ингибиторы тирозинкиназ выбраны из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций.
7. Способ лечения по п.5, отличающийся тем, что фактор роста эпидермиса человека выбран из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4.
8. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что ингибиторы ароматазы выбраны из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола, лиарозолола, ворозолола, эксместана, атаместана и их комбинаций.
9. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что антиметаболиты представляют собой антифолаты, выбранные из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина.
10. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что антиметаболиты представляют аналоги пиримидина, выбранные из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина.
11. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что антиметаболиты представляют собой аналоги пурина и аденозина, выбранные из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций.

12. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что противоопухолевые антибиотики выбраны из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций.
13. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что производные платины выбраны из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций.
14. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что алкилирующие агенты выбраны из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтамина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевин и их комбинаций.
15. Способ лечения по п.14, отличающийся тем, что нитрозомочевины выбраны из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций.
16. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что антимитотические агенты выбраны из группы, состоящей из алкалоидов винка и таксанов.
17. Способ лечения по п.16, отличающийся тем, что таксаны выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций.
18. Способ лечения по п.16, отличающийся тем, что алкалоиды винка выбраны из группы, состоящей из винбластина, виндесина, винорелбина, винкристина и их комбинаций.
19. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что ингибиторы топоизомеразы представляют собой эпиподофиллотоксины.
20. Способ лечения по п.19, отличающийся тем, что эпиподофиллотоксины выбраны из группы, состоящей из этопозида и этопофоса, тенипозида, амсакина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций.
21. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что ингибиторы серин/треонин-киназ выбраны из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTOR/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов Auroга киназы и их комбинаций.

22. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что ингибиторы тирозинкиназ представляют собой ингибиторы РТК2/ФАК.
23. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что ингибиторы белок-белковых взаимодействий выбраны из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций.
24. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что аналоги рапамицина выбраны из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций.
25. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месна, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций.
26. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой один или более агентов, выбранных из: 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, 3СРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, алвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ 10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CN4987655/RO-4987655, хлортианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина,

колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител СТЛА-4, СР-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксорубицина, деоксирубицина, деоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксместана, эксисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавонола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, тексафирина лютеция, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexavar, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PBI-

1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881 A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостина, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, Tarceva, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, транс-ретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

27. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, раковых заболеваний, связанных со СПИД, лимфомы, связанной со СПИД, рака анального канала или прямой кишки, рака аппендикса, астроцитом и атипичной тератоид/рабдоидной опухоли.

28. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из базальноклеточной карциномы, рака желчного протока, рака мочевого пузыря, рака кости,

остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли мозга, рака груди, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта и опухолей позвоночника.

29. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциноидной опухоли, карциномы с неизвестной первичной локализацией, атипичной тератоид/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронических миелопролиферативных нарушений, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы и кожной Т-клеточной лимфомы.

30. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из эмбриональных опухолей центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, опухолей семейства сарком Юинга, экстракраниальной герминогенной опухоли, экстрагонадальной герминогенной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков и рака глаза.

31. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака желчного пузыря, желудочного рака (рак желудка), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенной опухоли, гестационной трофобластической опухоли и глиомы.

32. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака области головы и шеи, печеночноклеточного рака (рак печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака.

33. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из саркомы Капоши и рака почки (почечноклеточный рак).

34. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани, рака губ и полости рта, рака печени, рака легкого, неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

35. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического

плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией, множественного эндокринного неопластического синдрома, рака полости рта, множественной миеломы/новообразований из клеток плазмы, грибвидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, множественной миеломы и миелопролиферативных нарушений.

36. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки и нейробластомы.

37. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака ротовой полости, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичников, герминогенной опухоли яичников, рака эпителия яичников и пограничной опухоли яичников.

38. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, папилломатоза, рака околоносовых пазух и полости носа, рака паращитовидной железы, рака полового члена, рака гортани, опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, плевро-легочной бластомы, рака, связанного с беременностью, и рака груди, первичной лимфомы центральной нервной системы и рака простаты.

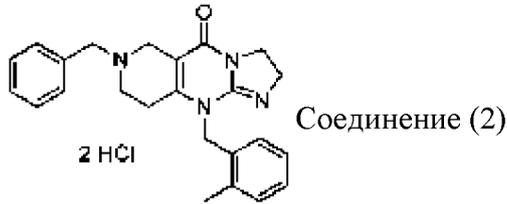
39. Способ лечения по п.2 для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечноклеточного рака (рак почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей, в которой задействован ген NUT хромосомы 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы.

40. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что первый терапевтический агент имеет вид фармацевтически приемлемой соли, выбранной из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, fumarата, глюкуроната, аскорбата и малеата.

41. Способ лечения по п.2, отличающийся тем, что первый терапевтический агент имеет вид фармацевтически приемлемой соли, содержащей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, метиламино, диметиламино, триэтиламино и их комбинаций.

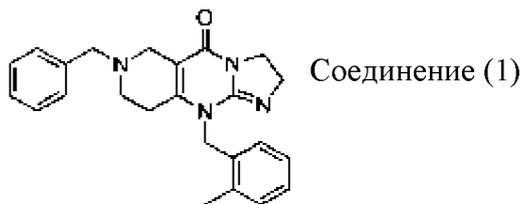
42. Способ по п.1, отличающийся тем, что первый терапевтический агент вводят по меньшей мере два раза с продолжительными интервалами.

43. Композиция, содержащая терапевтический агент, включающий соединение (2):



44. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1):



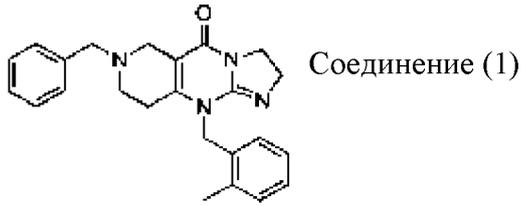
или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) отслеживание уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики, где схема дозирования соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли выбрана таким образом, чтобы поддерживать максимальную концентрацию соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в крови (цельной крови, плазме или сыворотке), составляющую менее 1500 нг/дл, в течение периода проведения терапии; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня первого терапевтического агента у субъекта.

45. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

(i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1):

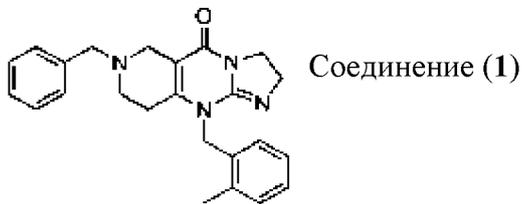


или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) отслеживание уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики, где схема дозирования соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли выбрана таким образом, чтобы поддерживать максимальную концентрацию соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) субъекта, составляющую от примерно 85 нг/дл до 1500 нг/дл, в течение периода проведения терапии; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня первого терапевтического агента у субъекта.

46. Композиция для применения для лечения, содержащая по отдельности или совместно (i) первый терапевтический агент, включающий соединение (1):



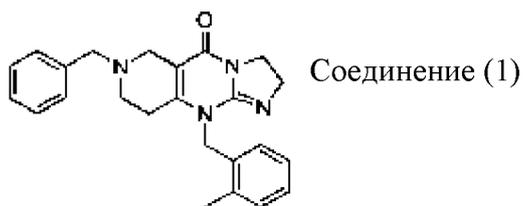
или его фармацевтически приемлемую соль; и

(ii) по меньшей мере один второй терапевтический агент,

для одновременного, последовательного или раздельного введения субъекту, нуждающемуся в указанном лечении.

47. Композиция для применения для лечения, содержащая по отдельности или совместно

(i) первый терапевтический агент, включающий соединение (1):



или его фармацевтически приемлемую соль; и

(ii) по меньшей мере один второй терапевтический агент, для последовательного введения субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, где введение второго агента проводят в зависимости от уровня первого терапевтического агента у субъекта.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Продукт полученный способом включающим следующие стадии:

1) нейтрализация гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона с образованием свободного основания N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона;

2) взаимодействие свободного основания N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона с N-(2-метилбензил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амином с образованием промежуточного продукта; и

3) образование конечного продукта в виде дигидрохлоридной соли представляющего собой 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-a]пиридо[3,4-e]пиримидин-5(1H)-он ди-HCl из промежуточного продукта стадии 2.

2. Продукт по п.1, где

Стадия 1 включает нейтрализацию гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона неорганическим основанием, органическим основанием, или

Стадия 1 включает нейтрализацию гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона в присутствии н-бутанола и/или этилацетата, в присутствии NaHCO₃ и н-бутанола или в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et₃N); или

Стадия 2 включает нагревание свободного основания N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона с N-(2-метилбензил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амином, нагревание свободного основания N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона и N-(2-метилбензил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин в присутствии растворителя при температуре обратной конденсации; или же

Стадия 3 включает обработку промежуточного продукта, полученного на стадии 2, HCl в диоксане.

3. Продукт по п.1, где

Стадия 1 включает нейтрализацию гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона в присутствии NaHCO₃ и н-бутанола или этилацетата;

Стадия 2 включает нагревание свободного основания N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона и N-(2-метилбензил)-4,5-дигидро-1H-

имидазол-2-амина в присутствии н-бутанола при температуре обратной конденсации; и

Стадия 3 включает обработку промежуточного продукта, полученного на стадии 2, HCl.

4. Продукт по п.1, в котором стадия 3 включает обработку промежуточного продукта, полученного на Стадии 2, 4 н. раствором HCl в диоксане.

5. Продукт по п.1, дополнительно включающий стадию перекристаллизации дигидрохлоридной соли конечного продукта, полученного на Стадии 3.

6. Продукт по п.1, в котором Стадии 1 и 2 включают следующие стадии:

добавление гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.) по частям к перемешиваемым в 2-литровой круглодонной колбе 800 мл насыщенного NaHCO₃;

добавление н-бутанола (500 мл) в полученную смесь, затем перемешивание смеси в течение 30 мин и затем перенос ее в делительную воронку;

отделение органической фазы, содержащей свободное основание N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона и перенос ее в 2-л трехгорлую кругло-донную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка;

добавление N-(2-метилбензил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амина (100 г, 0,528 моль, 1 экв.) и п-толуолсульфоната пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%) к содержимому колбы;

нагревание полученной смеси до температуры обратной конденсации в течение 6 часов;

при необходимости, отделение воды в реакционной смеси в ловушке Дина-Старка;

повышение температуры кипения при температуре обратной конденсации от 93°C до 118°C; и

отслеживание взаимодействия путем ВЭЖХ и остановку реакции, когда площадь пика ВЭЖХ промежуточного продукта становится постоянной в зависимости от времени реакции, и

где Стадия 3 включает следующие стадии:

промывание 500 мл воды и разбавление метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл) реакционной смеси без выделения промежуточного продукта;

промывание органической фазы водой (500 мл × 2) и перенос в 3-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка;

добавление в реакционную смесь при перемешивании по каплям 1 н. HCl в смеси диоксан-МТБЭ (4 н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв.; МТБЭ: 1200 мл) до тех пор, пока твердое вещество не перестанет осаждаться из реакционной смеси при добавлении HCl;

нагревание реакционной смеси до температуры кипения при температуре обратной конденсации при 60–65°C в течение 2 часов;

отделение воды в ловушку Дина-Старка при необходимости;

отфильтровывание при охлаждении до комнатной температуры твердого осадка через воронку из пористого стекла и промывание его н-бутанолом-МТБЭ (1:2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно; и

сушку твердого вещества в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 часов) с получением 200 г твердого вещества желтого цвета.

7. Продукт по п.6, где дигидрохлоридную соль конечного продукта, полученную на Стадии 3, очищают следующим образом:

добавление желтого твердого вещества (200 г) в 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N₂, термопарой и холодильником и затем добавление этанола (1000 мл);

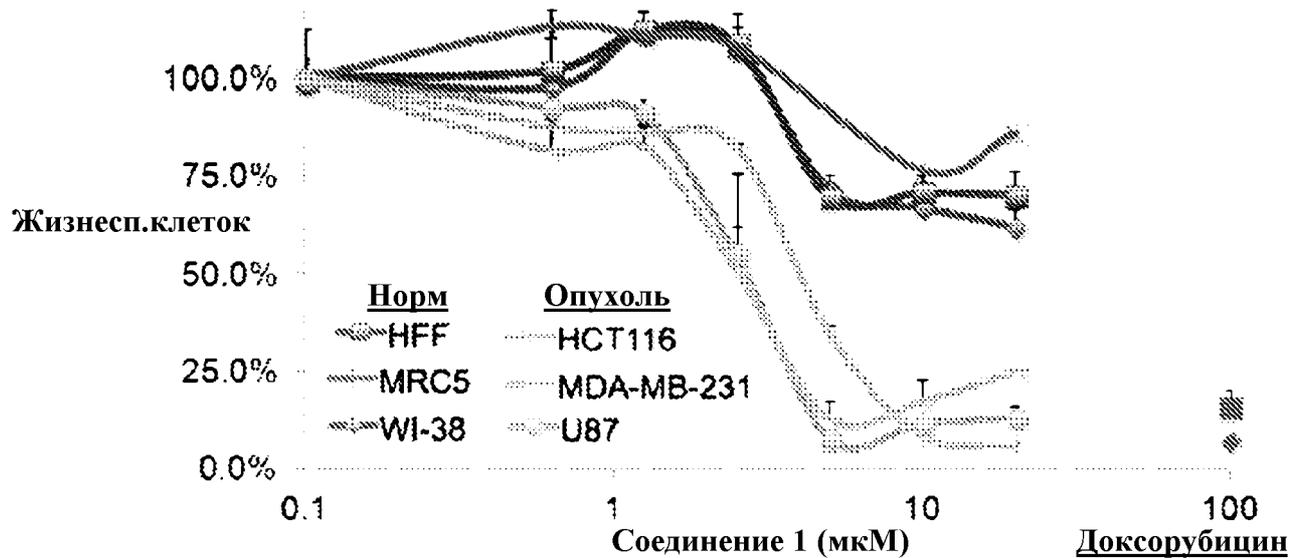
нагревание смеси до температуры обратной конденсации при 78°C в течение 2 ч;

охлаждение до комнатной температуры, фильтрование твердого вещества через воронку из пористого стекла и промывание его этанолом (200 мл×3); и

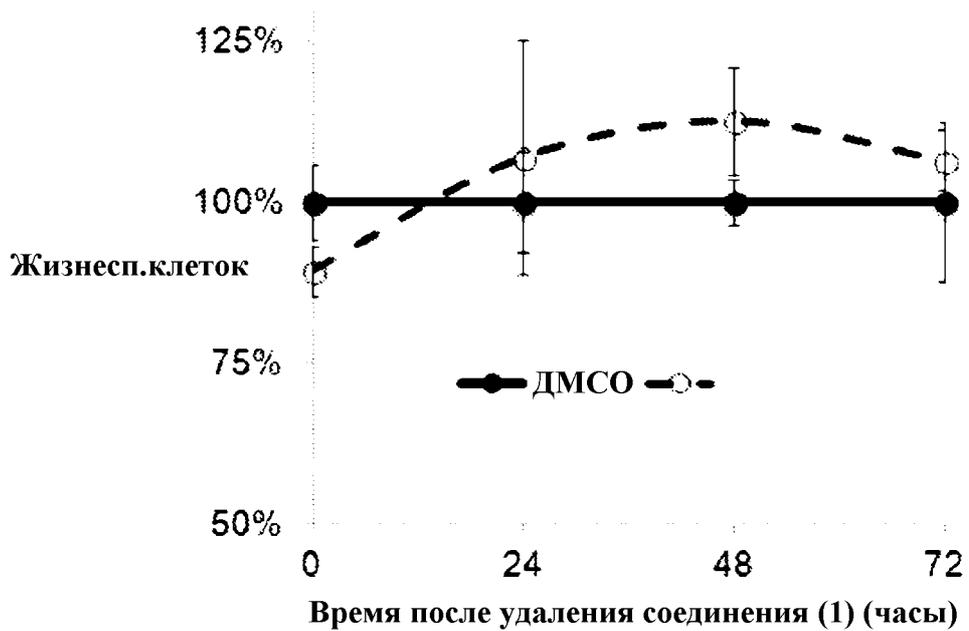
сушку влажного твердого вещества в вакуумной печи при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не начинает удовлетворять требуемым значениям;

получение, в результате, 120 г дигидрохлоридной соли в качестве конечного продукта в виде белого твердого вещества с выходом 49% и чистотой по ВЭЖХ 99,7%.

8. Соединение 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он ди-HCl.



Фигура 1



Фигура 2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 102457-5001-WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 14/25885	International filing date (<i>day/month/year</i>) 13 March 2014 (13.03.2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 13 March 2013 (13.03.2013)
Applicant ONCOCEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

the international application in the language in which it was filed.

a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

Combination therapy with 7-benzyl-10-(2-methylbenzyl)-2,6,7,8,9,10-hexahydroimidazo[1,2-a]pyrido[4,3-d]pyrimidin-5(3H)-one

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/25885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - A61K 31/44; A61P 35/00 (2014.01)
 USPC - 514/293; 514/272; 514/294; 544/252; 546/81; 546/84
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 USPC: 514/293
 IPC(8): A61K 31/44; A61P 35/00 (2014.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 USPC: 514/272; 514/293; 514/294; 544/252; 546/81; 546/84 (see search words below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 PATBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO
 Google: Scholar/Patents:TRAIL agonists combination cancer kidney head neck prostate glioma brain CNS tumor chemotherapeutic doxorubicin taxane bevacizumab gefitinib interferon rapamycin VEGF CDK HER2 tamoxifen LHRH vorozole methotrexate glioblastoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2012/0276088 A1 (EL-DEIRY et al.) 01 November 2012 (01.11.2012) para [0008]-[0010];[0014];[0023];[0105];[0121];[0133];[0149];[0153];[0154];[0159];[0166];[0192];[0266];Figure 39, 41, 42	1-4;8-20;25-28;31;40-47 ----- 5-7;21-24;29;30;32-39
Y	US 2008/0254040 A1 (STEFANIC et al.) 16 October 2008 (16.10.2008) para [0043]-[0049];[0073]; [0077]-[0078];[0086];[0141];[0182]	5-7;21-22;24;29;30;32-39
Y	US 2011/0287001 A1 (HOLLAND et al.) 24 November 2011 (24.11.2011)	23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 04 June 2014 (04.06.2014)	Date of mailing of the international search report 03 JUL 2014
--	--

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774
---	--